

BOGDAN CÎRCUMARU

Sindromul Respirator Acut Sever

- (SRAS)-

Evenimente de Referinta/07-2003

Adaptat dupa

www.SARSReference.com

de Kamps-Hoffmann *et al.*, cu permisiunea autorilor/editorului

©Flying Publisher- toate drepturile rezervate

Tot materialul din aceasta carte este protejat de copiere. Nici o parte a acestei carti nu poate fi reprodusa si/sau distribuita fara permisiunea scrisa a autorului.

Editia din Iulie 2003

Medicina Sindromului Respirator Acut Sever (SRAS) este un domeniu în permanenta schimbare. Editorii si autorii lucrarii SARSReference.com au facut eforturi pentru a aduce informatia completa si corecta la zi. Totusi având în vedere schimbarile rapide ce au loc în domeniul stiintei medicale, în profilaxie si strategiile legate de SRAS, ca si a posibilelor erori umane, acest text poate contine inadvertente tehnice, tipografice sau de alta natura. Cititorii sunt rugati sa consulte întotdeauna informatiile despre substantele farmaceutice furnizate în prospectul producatorului, pentru a verifica doza recomandata, metoda si durata de administrare ca si contraindicatiile. Intra în responsabilitatea medicului curant, care se bazeaza pe experienta profesionala si pe cunoasterea pacientului, de a determina dozajul si cel mai bun tratament pentru pacient. Informatiile furnizate în aceasta lucrare sunt prezentate sub forma "bruta", fara nici o garantie. Cei ce contribuie la aceasta lucrare, incluzând Grupul Amedeo si Flying Publishers nu își asuma responsabilitatea pentru erorile sau omisiunile ce rezulta din folosirea informatiilor continute în aceasta lucrare.

La chronique est le témoignage de tous les hommes qui, ne pouvant être des saints et refusant d'admettre les fléaux, s'efforcent cependant d'être des medecins

(Albert Camus, la Peste)

Cronica este marturia tuturor oamenilor care, neputând sa fie sfinti si refuzând sa admita flagelurile, se încapatâneaza sa devina medici

(Albert Camus, Ciurma)

CUPRINS

Capitolul 1:	Cronologie	13
Referinte bibliografice		23
Capitolul 2 :	Virologie	27
Descoperirea virusului SRAS		27
	Cercetari initiale	27
	Bresa	28
Coronaviridae		29
Co-V SRAS		30
	Secventa genomica	30
	Morfologie	31
	Organizare structurala	31
	Detectia	32
	Stabilitate si Rezistenta	32
	Gazde naturale	33
Agenti antivirali si vaccinuri		33
	Medicatie antivirala	34
Sinteza capitolului		34
Referinte bibliografice		38
Capitolul 3 :	Transmisie	42
Cai de transmisie		42
Factori ce influenteaza transmisia		43
Factori legati de pacient si transmisia		44
	Pacientii ne-suspectati	47
	Activitatile cu risc	48
Transmisia în timpul carantinei		49
Transmisia dupa remisiunea bolii (în convalescenta)		49
Rezervoare animale		50
Concluzii		50
Referinte bibliografice		51

Capitolul 4:	Epidemiologie	54
Introducere		54
Modelul epidemiei		56
Punctul de plecare		56
Propagarea globala		57
	Hong Kong	57
	Vietnam	59
	Toronto	61
	Singapore, Februarie 2003	63
	China	65
	Taiwan	65
	Alte tari	67
Eradicarea		68
Sinteza capitolului		69
Referinte bibliografice		70
Capitolul 5:	Profilaxie	74
Introducere		74
Coordonarea internationala		75
	Recomandari pentru calatori	76
Masuri pe plan National		77
	Legislatie	78
Controlul infectiei în unitatile sanitare		82
	Masuri Generale	82
	Masuri Protective	83
	Situatii Speciale	85
	Surse Internet	89
Controlul infectiei la co-locatari		92
Transmisia posibila de la animale		94
Dupa epidemie		95
Concluzii		96

Referinte bibliografice		97
Capitolul 6:	Definitia de caz	101
Definitia de caz a OMS		101
	Cazul suspect	101
	Cazul probabil	102
	Criterii de excludere	102
	Reclasificarea cazurilor	103
Definitia de caz a CDC		104
Capitolul 7:	Teste de diagnostic	105
Introducere		105
Teste de laborator		106
	Teste moleculare	107
	Izolarea virusului	108
	Detectia anticorpilor	108
	Limitele testelor	109
Consideratii de biosecuritate		110
Sinteza capitolului		112
Tabele, Figuri		113
Referinte bibliografice		116
Capitolul 8:	Prezentare Clinica si Diagnostic	117
Prezentare clinica		117
	Modificari hematologice	118
	Prezentari atipice	120
Anomalii radiologice toracice		121
	Radiografii toracice	122
Tomografia computerizata		123
Diagnostic		124
Evolutia Clinica		125
	Sarcina virala si modificari imunopatologice	127
Histopatologie		128

Biopsia pulmonara	128	
Descoperiri la necropsie	128	
Externare si urmarire	129	
	Probleme psiho-sociale	130
Referinte bibliografice	131	
Capitolul 9-Tratament	134	
Ribavirina	134	
Corticosteroizi	135	
Protocolul de tratament	135	
Ventilatia mecanica	137	
Sinteza capitolului	137	
Referinte bibliografice	139	
Appendice: Linii directoare	141	
Capitolul 10: SRAS în pediatrie	144	
Manifestari clinice	144	
Modificari radiologice	145	
Tratament	146	
Evolutie clinica	147	
Referinte bibliografice	148	

Co-autori:

Christian Drosten, M.D.

Virology/Molecular Diagnostics

Bernhard Nocht Inst. of Tropical Medicine

Bernhard Nocht Str. 74

20359 Hamburg

Germany

Wolfgang Preiser, M.D.

Institute for Medical Virology

Johann Wolfgang Goethe University

Paul Ehrlich-Str. 40

60596 Frankfurt am Main

Germany

Chiar daca nu intentionezi sa citesti nimic luna aceasta, citeste macar umatoarele:

1. Peiris J, Chu CM, Cheng C, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet 2003, 361:1767-72.
Publicat online pe 9 Mai, 2003;
<http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>
2. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. BMJ 2003; 326: 1354–8.
<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1354>
3. Fisher DA, Chew M, Lim YT, Tambyah PA. Preventing local transmission of SARS: lessons from Singapore. Med J Aust. 2003, 178:555-8. Published online May 19, 2003.
http://www.mja.com.au/public/rop/fis10245_fm.pdf
4. Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. J Clin Invest 2003; 111:1605-9.
<http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>
5. Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. Science 2003; 300:1884-5. Publicat online pe 23 Mai, 2003.
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1884>

Prefata

SRAS a început să se răspândească cu numai câteva luni în urmă. Este cea mai importantă boală infecțioasă emergentă a acestui secol, având rate importante de mortalitate și morbiditate, fiind favorizată din plin de o lume a călătoriilor internaționale. În momentul scrierii acestor rânduri peste 8000 de persoane au fost diagnosticate cu SRAS probabil; iar 812 pacienți au decedat. Din fericire, una câte una, izbucnirile epidemice din cadrul valului infecțios inițial au fost controlate.

SRAS a demonstrat importanța pagubelor globale ce pot fi produse de o nouă boală infecțioasă emergentă. SRAS a fost capabil de a pune sistemul sanitar din întreaga lume în impas, lovind mai ales: asistentele, medicii, și alte categorii de personal sanitar; resursele umane vitale pentru controlul bolilor. Intervențiile chirurgicale și alte tratamente vitale pentru pacienții în stare critică au trebuit să fie amânate; iar asistența medicală în camerele de gardă de urgență a fost perturbată. O parte semnificativă a pacienților a necesitat îngrijiri de terapie intensivă, acesta adăugându-se efortului considerabil al spitalelor și sistemelor sanitare. Au fost închise spitalele, școlile și grădinițele. Impactul economic asupra indivizilor a fost profund, afectând turismul, educația și serviciile.

Boala are mai multe caractere ce o impun ca pe o amenințare specială pentru sănătatea publică: nu există vaccin sau tratament eficace, și autoritățile sanitare au trebuit să recurgă la mijloace de control ce datează din primele zile ale practicii microbiologiei empirice: izolarea, controlul infecțiilor și urmărirea contactelor.

Răspunsul comunității științifice referitor la noua amenințare sanitară a fost imediat și uluitor de rapid. Relația etiologică dintre SRAS și un coronavirus necunoscut anterior a fost stabilită la o lună după ce Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a lansat o alertă globală, apelând la 11 laboratoare din 9 țări de a se alătura unei rețele de cercetare etiologică SRAS ca și în dezvoltarea simultană a unui test pentru diagnostic. Recunoașterea precoce a agentului etiologic a făcut virusul utilizabil pentru investigarea compusilor antivirali ca și a vaccinării. Experiența cu SRAS a arătat că sub o coordonare globală puternică din partea OMS, expertiza științifică din întreaga lume poate lucra într-un mod de colaborare foarte eficient în vederea identificării noilor patogeni.

SRAS a demonstrat cum oamenii pot colabora împreună la nivel științific ca și forța Internetului. Aceste eforturi remarcabile, au limitat potențiala răspândire explozivă a epidemiei.

Există o oarecare speranță că boala poate fi controlată, dar rămân încă multe necunoscute despre SRAS. Cât de importante sunt animalele în transmiterea bolii? Se va “reîntorci” SRAS cu o forță încă mai mare anul următor? Care sunt factorii ce în de gazda sau de virus responsabili pentru fenomenul de “superinfecțiozitate”, în cadrul căruia un singur pacient poate infecta multe persoane prin contact ocazional scurt sau prin posibilă contaminare a mediului?

În acest moment o epidemie globală de amploarea pandemiei de gripă din 1918-1919 nu este probabilă. Oricum, dezvoltarea de medicamente eficiente sau vaccinuri contra SRAS este probabil că va dura o perioadă mai lungă. Dacă SRAS nu este controlat este probabil că lumea va face față unei situații în care fiecare caz de pneumonie atipică și fiecare focar intra-spitalicesc de boli febrile cu manifestări respiratorii va avea potențialul de a ridica suspiciunea de SRAS și a declanșa o panică generală. Lumea va urmări deci cu anxietate dacă va surveni o nouă epidemie.

Bernd Sebastian Kamps și Christian Hoffmann

www.HIVMedicine.com

10 Iulie, 2003

SUMAR

Sindromul Respirator Acut Sever (SRAS) este o boala respiratorie acuta cauzata de infectia cu virusul SRAS. Febra urmata de detresa respiratory-rapid progresiva-este cheia complexului de semne si simptome, care include, de asemenea si frisoane, mialgii, cefalee si inapetenta.

Mortalitatea care initial era 3% poate ajunge la 15%. OMS estimeaza ca indicele de fatalitate al SRAS variaza între 0% -50% în functie de grupul de vârsta afectat ; sub 1% la persoanele sub 24 de ani; 6% la persoanele cu vârste cuprinse între 25-44 ani; 15% la persoanele între 45-64 ani; si de peste 50% la persoanele cu vârsta peste 65 de ani. (WHO Update 49,http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/).

Agentul etiologic al SRAS este un coronavirus care a fost identificat în Martie 2003. Focarul initial de cazuri din apartamente de bloc si de hotel din Hong Kong, a sugerat ca transmitia virusului SRAS poate fi extrem de eficienta. Au fost raportate rate de îmbolnavire în exces cu peste 50%. Virusul se rapândește mai ales prin picături de saliva ori prin contact direct sau indirect, putând fi eliminat si prin urina sau materii fecale. Personalul medical : medicii, asistentele, si personalul auxiliar sunt cei mai frecvent infectati.

În absenta unor medicamente sau vaccinuri eficiente contra SRAS, controlul acestei boli se bazeaza pe identificarea rapida a cazurilor si terapia corecta, inclusiv izolarea cazurilor suspecte si probabile ca si terapia contactilor. În marea majoritate a tarilor aceste masuri au preîntâmpinat raspandirea bolii de la cazurile de import.

În prezent, cel mai eficace regim terapeutic pentru SRAS este încă un subiect de dezbateri; pentru pacientii cu deteriorare progresiva, terapia intensiva si suportiva este de importanta majora. Imunomodularea prin corticosteroizi poate fi eficace.

Capitolul 1: Cronologie

16 Noiembrie 2002

Apar primele cazuri de SRAS în provincia Guandong, sudul Chinei.

14 februarie 2003

O notificare a Raportului Epidemiologic Saptamânal (Weekly Epidemiological Report) arata 305 cazuri dintre care 5 decese printr-un sindrom respirator acut necunoscut care a survenit între 16 noiembrie 2002- 9 februarie 2003, în provincia Guandong din China. (WHO [WER 7/2003](#)). Boala se rapândește la co-locatari și membrii colectivitatilor sanitare. Ministerul Sanatatii al Chinei informează OMS ca epidemia din Guandong este clinic similară cu pneumonia atipică. Investigatiile subsecvente au eliminat din diagnosticul diferential: antraxul, pesta pulmonară, leptospiroza și febrele hemoragice. Două săptămâni mai târziu, la sfârșitul lunii Februarie, Ministerul Sanatatii Chinez a raportat ca agentul infectios cauzator al epidemiei de pneumonie atipică era probabil *Chlamdia pneumoniae*. (WHO [WER 9/2003](#))

21 Februarie

Un medic de 65 de ani din Guandong a fost cazat la al 9-lea etaj al hotelului Metropole din Hong Kong, după ce înainte de plecare tratase pacienți cu pneumonie atipică, fiind simptomatic la sosire în Hong Kong. Medicul a infectat cel puțin 12 oaspeți și vizitatori, de la cel de-al 9-lea etaj al hotelului. (WHO. SARS: Status of the Outbreak).

26 Februarie

Sosesc noi rapoarte despre epidemii de pneumonie severă din Hong Kong și Vietnam. Epidemia din Vietnam a început de la un bărbat de vârstă medie ce a fost internat într-un spital din Hanoi pentru: febră înaltă, tuse uscată, mialgii, și odinofagie moderată. După internarea sa, aproximativ 20 de membrii ai personalului spitalului s-au îmbolnavit, prezentând aceleași simptome. În unele cazuri simptomatologia este urmată de pneumonie bilaterală și progresie către detresa respiratorie acută.

28 Februarie

Doctorul Carlo Urbani, un oficial al OMS din Vietnam a fost alarmat de aceste cazuri de pneumonie din Spitalul Francez, unde a fost rugat să dea asistență. El crede că ar fi gripa aviară și anunță biroul regional al OMS din Pacificul de Vest.

10 Martie

Optsprezece membri ai personalului medical dintr-o secție medicală a spitalului Prince of Wales din Hong Kong anunță că s-au îmbolnăvit. În câteva ore alți 50 de membri ai personalului medical al spitalului au fost depistați cu boli febrile cu câteva zile anterior. Pe 11 Martie, 23 dintre ei au fost internați în spital ca măsură de precauție, pentru observație, dintre care 8 au fost depistați radiologic cu pneumonie precoce. (Lee et al.). Ambele epidemii din Hong Kong și Vietnam au fost probabil limitate la mediul spitalicesc, iar personalul medical a fost probabil la cel mai înalt risc de îmbolnăvire. Noul sindrom a fost numit Sindrom Respirator Acut Sever (SRAS).

12 Martie

OMS lansează o alertă globală privind cazurile de pneumonie atipică severă, ca urmare a numărului crescut de rapoarte de cazuri printre personalul din spitalele din Hong Kong și Hanoi.

14 Martie

Ministerul Sănătății din Singapore a raportat 3 cazuri de pneumonie atipică, incluzând un fost însoțitor de zbor care a locuit într-un hotel din Hong Kong. Urmărirea contactilor a legat ulterior boala sa cu peste 100 de cazuri de SRAS din Singapore. (MMWR 52: 405-11).

15 Martie

OMS a lansat o alertă globală înalta privind misterioasa pneumonie după ce alte cazuri au fost identificate în Singapore și Canada. Alerta include o consiliere urgentă pentru: călătorii în străinătate, personal și autorități medicale, sfătuind pe toți cei ce călătoresc în regiunile afectate de a fi atenți la o eventuală dezvoltare a simptomelor pe o perioadă de 10 zile de la reîntoarcere. (http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_15/en/).

17 Martie

OMS cere ca 11 laboratoare de referinta din 9 tari sa dezvolte o retea pentru cercetarea multicentrica a etiologiei SRAS si pentru dezvoltarea unui test de diagnostic. Reteaua beneficiaza de cele mai moderne cuceriri din tehnologia comunicatiilor (e-mail, web-site securizat) astfel ca rezultatele investigatiilor asupra specimenelor clinice provenite de la cazurile de SRAS sa poata fi distribuite în timp real. (<http://www.who.int/csr/sars/project/en/>). Pe web-site-ul securizat al OMS, membrii retelei de cercetare își distribuie fotografiile ale virusurilor obtinute prin microscopie electronica, secvente ale materialului genetic în vederea caracterizarii si identificarii virale, date despre izolari virale din variate specimene de la pacienti, si tesuturi recoltate post-mortem. Specimenele aceluasi pacient pot fi analizate în paralel de mai multe laboratoare iar rezultatele pot fi distribuite în timp real. Tinta este: descoperirea agentului cauzator al SRAS si dezvoltarea unui test pentru diagnostic.

19 Martie

La o saptamâna dupa alerta globala, OMS a publicat o sinteza a situatiei, afirmând ca imposibilitatea eforturilor anterioare de a identifica bacteria si virurile responsabile de îmbolnaviri respiratorii, este un argument puternic în favoarea unui nou agent patogen cauzal.

21 Martie

Centrul pentru Controlul Bolilor–Center for Diseases Control (CDC) a publicat o descriere clinica preliminara a SRAS (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a5.htm>).

24 Martie

Cercetatorii de la CDC si din Hong Kong anunta ca un nou coronavirus a fost izolat de la pacientii cu SRAS. (<http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r030324.htm>). În câteva zile secventele genei polimerazei a coronavirusului a fost comparate cu cele ale tulpinilor caracterizate anterior si cercetatorii au demonstrat ca virusul este distinct fata de toate microorganismele patogene umane cunoscute. În plus s-a evaluat serul de la pacientii cu SRAS pentru a detecta anticorpilor contra noului coronavirus si a fost documentata seroconversia atât la pacientii aflati în faza acuta cât si în convalescenta.

26 Martie

S-a tinut prima masa rotunda globala sub organizarea OMS privind carecteristicile clinice si tratamentul SRAS. Întîlnirea electronica a reunit 80 clinicieni din 13 tari; un sumar al discutiilor si concluziilor a fost publicat pe pagina web despre SRAS a OMS. <http://www.who.int/csr/sars/cliniciansconference/en/>.

28 Martie

Apare raportul de investigatie al CDC a focarului de 12 persoane provenite din Hong Kong cu SRAS suspect/probabil, ce au avut ca sursa initiala medicul din sudul Chinei ce a sosit pe 21 Februarie 2003 fiind cazat la hotelul Metropole. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>).

30 martie

Are loc o crestere brusca a numarului de cazuri de SRAS în Hong Kong, în Amoy Gardens, o mare resedinta sociala constând în 10 blocuri de 35 de etaje care adaposteste aproximativ 15000 de persoane. Departamentul Sanitar al provinciei Hong Kong a emis un ordin de izolare pentru a preveni raspândirea bolii. Acest ordin cerea rezidentilor blocului E din Amoy Gardens de a ramâne în propriile apartamente pâna la 9 Aprilie 2003(WHO Update 15). Rezidentii cladirilor au fost mutati ulterior în tabere de izolare rurale pentru 10 zile.

31 Martie

New England Journal of Medecine publica pe websitul propriu 2 articole despre focarele de SARS din Hong Kong si Toronto. (Tsang, Poutanen).

2 Aprile

Weekly Epidemiological Record al OMS publica o noua definitie de caz, recomanda masurile pentru a preveni raspândirea globala a SRAS si propune implementarea unui sistem de supraveghere globala (vezi <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7814.pdf>, care include o schita a formularului de raportare a cazului). OMS recomanda ca autoritatile aeroportuare si portuare din zonele afectate sa procedeze la controlul

pasagerilor care se prezinta pentru calatoriile internationale. În plus OMS a emis si ghiduri pentru terapia cazurilor posibile aflate în zboruri internationale, dezinfectia avioanelor cu cazuri suspecte la bord si supravegherea persoanelor ce au fost în contact cu cazuri suspecte în timpul calatoriilor internationale. Desi aceste ghiduri se adreseaza în principal traficului aerian ele pot fi aplicabile si traficului: naval sau terestru, pe sosele sau cai ferate.

8-10 Aprilie

Trei grupuri de cercetatori publica rezultate care sugereaza ca un nou coronavirus ar putea fi agentul etiologic al SRAS (Peiris, Drosten, Ksiazek). Uzând teste serologice si Revers-Transcriptaza Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) specifice pentru noul virus, un grup de cercetatori a gasit 45 din 50 de pacienti cu SRAS, dar nici unul din grupul control cu evidenta de infectie cu virusul implicat (Peiris). Examenele electronomicroscopice ale culturilor au relevat însusiri ultrastructurale specifice coronavirusurilor. Cu primeri specifici pentru diagnostic prin RT-PCR au fost identificate mai multe secvente nucleotidice de la 12 pacienti din diverse locatii; ceea ce sugereaza o epidemie cu surse punctuale (Ksiazek). În sputa au fost identificate concentratii înalte de ARN viral de peste 100 milioane de molecule pe mililitru.

12 Aprilie

Cercetatorii canadieni au anuntat prima secventializare reusita a genomului coronavirusului ce ar fi produs epidemia globala de SRAS, iar cercetatorii de la CDC au confirmat aceste rapoarte. Noua secventa are 29 727 nucleotide ce se calcheaza bine pe capetele ARN ale coronavirusurilor cunoscute. Rezultatul survine exact la 12 zile dupa ce o echipa de 10 cercetatori sustinuta de numerosi tehnicieni, a început, sub presiunea timpului, cultivarea celulelor exudatului faringian de la un pacient cu SRAS pe celule Vero (de rinichi de maimuta verde africana) pentru a reproduce acidul ribonucleic (ARN-ul) coronavirusului cauzator al bolii. (vezi comunicatul de presa <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r030414.htm>).

Pentru a confirma daca noul virus a fost într-adevar cauza bolii, cercetatori de la Universitatea Erasmus din Rotterdam, Olanda, au infectat maimute cu virusul patogen si

au descoperit ca virusul produce simptome la maimute-tuse, febra, dispnee-similare cu cele de la om ce este infectat cu SRAS, astfel aducând evidente puternice ca patogenul este într-adevar agentul cauzator al bolii SRAS. Viteza fara precedent cu care a fost identificat agentul SRAS-în numai aproximativ o luna dupa ce OMS a constientizat existenta bolii-a fost posibila de colaborarea în premiera a 13 laboratoare din 10 tari.

20 Aprilie

Guvernul chinez dezvaluie faptul ca numarul de cazuri de SRAS este mult mai mare decât cel raportat anterior. În Beijing sunt 339 cazuri de SRAS confirmate si un numar aditional de 402 cazuri suspecte, în timp ce, cu 10 zile mai devreme, Ministrul chinez al Sanatatii Zhang Wenkang admisesese numai 22 cazuri de SRAS confirmate în Beijing. Scolile din oras au fost inchise si au fost impuse stricte masuri de carantina. Marea problema a fost posibilitatea raspândirii virusului în interiorul Chinei unde resursele medicale ar fi putut fi inadecvate.

20 Aprilie

Dupa idntificarea unui focar la angajatii unui “en gros” din Singapore, piata a fost închisa 15 zile si vânzatorii fixati în carantina la domiciliu.

23 Aprilie

OMS își extinde recomandarile anti-SARS pentru calatoriile la Beijing si Provincia chineza Shangxi, ca si pentru Toronto, Canada, recomandând persoanelor ce si-au planificat calatoriile în aceste zone sa si le amâne sau sa se rezume la cele esentiale.

http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_23/en/

25 Aprilie

Epidemiile din Hanoi, Hong Kong, Toronto si Singapore ajung în faza culminanta.

27 Aprilie

Au fost identificate în China aproape 3000 de cazuri de SRAS, iar în acesta tara s-au închis teatrele; Internet-café-urile, discotecile si alte activitati recreationale ca si

suspendarea ceremoniilor de casatorie; în efortul de a preveni aglomerările ce favorizează transmiterea SRAS, iar 7000 de muncitori constructori au lucrat în tensiune la terminarea unui nou spital cu 1000 de paturi în Beijing, pentru pacienții cu SRAS.

29 Aprilie

A fost publicat în Lancet, primul raport asupra SRAS la copii ([Hon](#)), sugerând faptul că la copii mici se dezvoltă o formă medie a bolii, cu o evoluție clinică mai puțin agresivă, față de adolescenți și adulți.

1 Mai

Secvențializarea completă a genomului virusului ce produce SRAS a fost publicată de 2 grupe de cercetători în Science ([Marra](#), [Rota](#)).

2 Mai

Spitalul Xiaotangshan Hospital și-a deschis portile pentru 156 pacienți SRAS din 15 spitale din ariile urbane ale Beijingului, acest spital fiind construit de 7000 de lucrători în numai 8 zile. Taiwanul în care epidemia a evoluat rapid a raportat un număr cumulativ de 100 de cazuri în 24 de ore, survenind în total 8 decese.

4 Mai

Cercetătorii din rețeaua de laboratoare OMS au descoperit că virusul SRAS poate supraviețui după uscare pe suprafețe plastice pentru o perioadă de până la 48 de ore; în materiile fecale cel puțin 2 zile, iar în urina cel puțin 24 de ore și că virusul poate supraviețui până la 4 zile în materiile fecale ale pacienților cu diaree. ([WHO Update 47](#)).

7 Mai

OMS și-a revăzut estimările inițiale referitor la rata de fatalitate prin SRAS. Noile estimări dau rata fatalității prin SRAS de 0%-50%, în funcție de grupa de vârstă cu o estimare generală de 14%-15%. Noile date arată o rată a fatalității de sub 1% pentru persoanele mai tinere de 24 de ani, 6% pentru persoanele între 25-44 ani, 15% între 45-64

ani, si peste 50% la persoanele cu vârste mai mari de 65 de ani. (Donnelly, WHO Update 49).

8 Mai

OMS si-a extins recomandarile anti-SRAS în urmatoarele regiuni ale Chinei : Tianjin, Mongolia inferioara, si Taipei în provincia Taiwan. („amânarea calatoriilor neesentiale“; WHO Update 50).

9 Mai

Publicarea primului studiu prospectiv despre SRAS(Peiris et al., <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>).

20 Mai

În Taiwan, peste 150 de medici si asistente au parasit într-o saptamâna diverse spitale din cauza anxietatii de a nu contracta SRAS, iar 9 spitale mari au fost partial sau în întregime închise.

22 Mai

Autoritatile sanitare din Canada au informat OMS despre un focar de 5 cazuri de îmbolnaviri respiratorii provenind dint-un singur spital din Toronto, acesta fiind al doilea focar din Toronto.

23 Mai

OMS își retrage recomandarea de amânare a calatoriilor înafara celor esentiale în Regiunea Administrativa Speciala Hong Kong ca si în provincia Guandong din China. (http://www.who.int/csr/don/2003_05_23/en/).

23 Mai

Echipele de cercetare din Hong Kong si Shenzen au anuntat detectarea unor coronavirusuri având similitudini importante virusului SRAS în recoltari efectuate la specii de animale dintr-o piata din sudul Chinei: specii de civete, câini si nevestuici sunt

animale salbatice considerate ca delicatase si sunt vândute pentru consumul uman în pietele din sudul Chinei. (http://www.who.int/csr/don/2003_05_23b/en/).

23 Mai

Doua studii evalueaza potentialul epidemic al SRAS ca si eficienta masurilor de control. Mesajul principal ce deriva din ele este ca virusul SRAS are o transmisibilitate suficient de mare pentru a cauza o epidemie daca evolueza natural, dar nu este atât de contagios încât sa nu poata fi controlabil cu masuri elementare, universale de igiena. (Lipsitch, Riley).

31 Mai

Sigapore este scos de pe lista cu transmisie locala recenta a SRAS deoarece s-a depasit perioade de 20 de zile (aproximativ dublul perioadei de incubatie maxima) de când a fost depistat ultimul caz de SARS cu transmisie locala (“indigen”) sau/si de la decesul ultimului pacient cu SRAS, sugerând decapitarea lantului de transmisie.

31 Mai

Toronto a fost repus pe lista OMS cu transmisie locala a SRAS dupa ce, în prealabil, Canada a raportat noi focare de 26 cazuri suspecte si 8 cazuri probabile de SRAS din 4 spitale diferite ale orasului.

6 Iunie

Au fost raportate 82 de cazuri în cadrul celei de-a doua epidemii de SRAS în Ontario, Canada.

13 Iunie

OMS si-a etras recomandare de amânarea calatoriilor, cu exceptia celor esentiale în : Hebei, Mongolia inferioara, Shanxi si Tianjin din lista zonelor cu transmisie recenta

17 Iunie

OMS scoate Taiwanul de pe lista de calatorii ce trebuie amânate, cu exceptia celor esentiale, datorita progreselor importante în detectarea cazurilor, controlul infectiei si ancheta epidemiologica a contactilor ceea ce a dus la o scadere abrupta a numarului zilnic de noi cazuri.

21 Iunie

Un studiu al lui [Rainer et al.](#), sugereaza ca liniile directe ale ale OMS pentru diagnosticarea cazurilor suspecte de SRAS ar putea sa nu fie suficient de sensibile pentru evaluarea pre-spitaliceasca a pacientilor, aratând ca urmarirea zilnica, evaluarea simptomatologiei sistemice, ne-respiratorii, ca si radiografiile toracice pot fi mijloace superioare de screening. (vezi Capitolul 5 : Profilaxie).

23 Iunie

OMS scoate Hong Kong-ul de pe lista zonelor cu transmisie recenta a SRAS. (http://www.who.int/csr/don/2003_06_23/en/).

24 Iunie

OMS scoate Beijingul de pe lista zonelor cu transmisie locala recenta si a recomandarilor de amânare a calatoriilor (http://www.who.int/csr/don/2003_06_24/en/).

2 Iulie

OMS scoate Toronto de pe lista zonelor cu transmisie locala recenta (http://www.who.int/csr/don/2003_07_02/en/).

5 Iulie

OMS scoate Taiwanul de pe lista zonelor cu transmisie locala recenta (http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/).

Referinte bibliografice:

1. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome- Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:241-248.

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>

2. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-

11. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>

3. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2.

<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>

4. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003; 361:1761-

6. Published online May 7, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>

5. Drazen JM. Case Clusters of the Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003; 348:e6-7. Publicat online pe 31 Martie, 2003.

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMe030062v2.pdf>

6. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003, 348:1967-76.

Publicat online pe 10 Aprilie, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>

7. Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. Science 2003; 300:1884-5. Publicat online pe 23 Mai, 2003.

8. Gerberding JL. Faster. but Fast Enough? Responding to the Epidemic of Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003, 348:2030-1. Publicat online pe 02 Aprilie, 2003.

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMe030067v1.pdf>

9. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. Lancet 2003, 361:1701-3. Publicat online pe 29 Aprilie, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>
10. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. New Eng J Med 2003, 348:1953-66. Publicat online pe 10 Aprilie, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690092>
11. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003;348:1986-94. Publicat online pe 07 Aprilie, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
12. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. Science 2003; 300:1966-70. Publicat online pe 23 Mai, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1966>
13. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. Science 2003; 300:1399-404. Publicat online pe 1 Mai, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085953v1>
14. Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 361:1319-1325. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12711465>
15. Peiris J, Chu CM, Cheng C, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet 2003, 361:1767-72. Publicat online pe 9 Mai, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>
16. 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. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>

17. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354–8. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1354>
18. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science* 2003; 300:1961-6. Publicat online pe 23 Mai, 2003
19. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1394-9. Publicat online pe 1 Mai, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085952v1>
20. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, 348:1977-85. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030666v3.pdf>
21. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 May 2003. http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf
22. WHO, WER 7/2003. Acute respiratory syndrome, China. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 41. http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/
23. WHO, WER 9/2003. Acute respiratory syndrome, China – Update. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 57. http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/
24. WHO, WER 11/2003. Acute respiratory syndrome – China, Hong Kong Special Administrative Region of China, and Viet Nam. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 73-74. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7811.pdf>

25. WHO, WER 15/2003. WHO Multicentre Collaborative Networks for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnosis. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 121-122. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7815.pdf>
26. WHO Update 15: Situation in Hong Kong, activities of WHO team in China. March 31. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_31/en/
27. WHO Update 47: Studies of SARS virus survival, situation in China. May 5. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_05/en/
28. WHO Update 42: Travel advice for Toronto, situation in China. April 29. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_29/en/
29. WHO Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period. May 7. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/
30. WHO Update 84. Can SARS be eradicated or eliminated? http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_19/en
31. WHO Update 87. World Health Organization changes last remaining travel recommendation for Beijing, China. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_24/en
32. WHO Update 92. Chronology of travel recommendations, areas with local transmission. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_01/en
33. WHO Update 93. Toronto removed from list of areas with recent local transmission. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_02/en
34. WHO Update 95. Update 95 - SARS: Chronology of a serial killer. http://www.who.int/csr/don/2003_07_04/en/
35. WHO Update 96. Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area. http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/

Capitolul 2- Virologie

Wolfgang Preiser, Christian Drosten

Sindromul respirator acut sever (SRAS) este produs de o infecție cu un nou coronavirus care a fost inițial identificat de cercetători din Hong Kong, Statele Unite și Germania. (Ksiazek, Drosten, Peiris 2003a, Poutanen), virusul fiind denumit provizoriu coronavirus SARS-asociat (SARS-CoV, CoV-SRAS).

Descoperirea virusului SRAS

Cercetări inițiale

Epidemia de pneumonie atipică severă ce a fost inițial observată în provincia chineză Guandong și raportată internațional în 11 Februarie, 2003 (WHO, WER 11/2003), a fost legată inițial de prezenta unui virus gripal emergent, pe 19 Februarie 2003 cercetătorii au izolat un virus gripal avian A (H5N1) de la un copil din Hong Kong, acesta fiind similar cu un virus gripal cu originea la pasări care a cauzat o epidemie de gripă la Hong Kong în 1997, fiind de așteptat noi izbucniri epidemice produse de acesta. Totuși „gripa aviană“ cu posibilă origine la pasarile de curte, a fost repede eliminat dintre cauzele SRAS.

Investigațiile s-au focalizat mai apoi asupra membrilor familiei Paramixoviridae după ce particule virale asemănătoare paramixovirusurilor au fost descoperite prin microscopie electronică în produse patologice respiratorii de la pacienți din Hong Kong și Frankfurt pe Main. Investigațiile ulterioare au arătat prezenta metapneumovirusurilor umane (hMPV; van den Hoogen) într-un număr substanțial de pacienți raportați până în acel moment, dar testele ce au urmat nu au confirmat aceste descoperiri.

În același timp, China a raportat detectarea, prin microscopie electronică, a unor microorganisme asemănătoare Chlamidiilor la pacienții decedați de pneumonie atipică în perioada epidemiei din Guandong și nici această descoperire nu a putut fi confirmată la pacienți cu SRAS de alte laboratoare din afara Chinei.

Pe 17 martie 2003, OMS a format o retea de 11 laboratoare din 9 tari în vederea cercetării multicentrice a etiologiei SRAS și punerii al punct a unui test de diagnostic. (<http://www.who.int/csr/sars/project/en/>). Institutele membre comunicau regulat prin conferințe telefonice (initial zilnice) și via website securizat ca și printr-un sistem de schimb de date, probe și rețanți pentru a facilita și a grăbi cercetarea în domeniul etiologiei SRAS. (World Health Organization Multicentre Collaborative Network for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Diagnosis).

Bresa

Agentul etiologic al SRAS a fost identificat în Martie 2003, când laboratoare din Hong Kong, Statele Unite și Germania, au găsit evidența unui nou coronavirus la pacienții cu SRAS prin izolarea în culturi celulare, demonstrarea prin microscopie electronică, determinarea secvențelor genomice specifice prin Polymerase Chain Reaction (PCR), tehnologia de microdispunere genică (microarray technology), ca și prin imunofluorescență indirectă (Ksiazek, Drosten, Peiris). Trei săptămâni mai târziu pe 16 Aprilie 2003, după o întâlnire a laboratoarelor în colaborare la Geneva, OMS a anunțat ca acest nou coronavirus, care nu a mai fost identificat la oameni și animale, este cauza SRAS; acest anunț survenind după ce cele 13 laboratoare din 10 țări au demonstrat ca noul coronavirus întrunește toate cele 4 postulate necesare pentru a demonstra cauzalitatea unei boli (ale lui Koch):

1. Patogenul trebuie găsit în toate cazurile de boală.
2. Trebuie izolat de la gazda și crescut în cultura pură.
3. Trebuie să producă boala originală odată introdus la o gazdă susceptibilă.
4. Trebuie izolat de la gazda experimentală infectată artificial.

Proba ultimelor 2 postulate a fost făcută prin după inocularea maimuțelor *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) cu culturi de celule Vero ce au fost izolate anterior de la un caz fatal de SRAS. Infecția a cauzat pneumonie interstitală asemănătoare cu SRAS, iar virusul a fost izolat din cavitatea nazală și faringele maimuțelor, probat de polymerase chain reaction cu reverstranscripție (RT-PCR) și prin izolarea virusului, care a fost identic cu cel inoculat.

Coronaviridele

Coronavirusurile (ordinul Nidovirale, familia Coronaviridae, genul Coronavirus) sunt membrele unei familii de virusuri: mari, cu învelis, având lant de ARN cu sens pozitiv, ce se replica în citoplasma celulei animale gazda. (Sidell).

Genomurile coronavirusurilor au lungime între 27-32 Kb, cel mai mare dintre toate virusurile ARN. Virionii masoara între 100-140 nm diametru. Majoritatea particulelor virale prezinta proiectii caracteristice de suprafata, de unde si denumirea virusurilor (corona în Latina= coroana), iar prelungirile se extind peste 20 de nanometrii de la suprafata.

Familia Coronaviridae a fost divizata în 3 grupuri, initial pe baza de reactivitate serologica încrucisata, iar mai recent pe baza de omologie de secvente genomice (vezi baza de date online [ICTVdB](#)). Grupul 1 (canin, peritonita infectioasa a felinei, gastroenterita transmisibila porcina si virusurile respiratorii porcine, coronavirusul uman 229E) si 2 (bovin, hepatita murina, sialodacroadenita sobolanului, coronavirusul uman OC43) contin virusuri ale mamiferelor, pe când grupul 3 contine numai virusuri aviane (bronsita infectioasa aviana, coronavirusuri ale curcanului).

La animale, coronavirusurile pot fi extrem de virulente, si pot cauza boli respiratorii, enterice si neurologice, ca si hepatita, cauzând epizootii de îmbolnaviri respiratorii si/sau gastroenerite cu perioada scurta de incubatie (2-7 zile) ca acelea descoperite în SRAS (Holmes). Coronavirusurile au în general înalta specificitate de specie. La gazde imunocompetente, infectia da nastere la anticorpi neutralizanti si raspunsuri imune mediate celular care distrug celulele infectate viral.

Unele coronavirusuri pot cauza infectii sistemice fatale la animale, incluzând virusul peritonitei infectioase feline (FIPV), virusul aglutinant al encefalomielitei suine (HEV), si anumite tulpini ale virusului bronsitei infectioase aviane (IBV), si a hepatitei soarecelui (MHV). Aceste coronavirusuri se pot replica în tesuturile: hepatic, pulmonar, renal, dar si în: intestin, splina, cerebral si maduva spinarii, retina si alte tesuturi.

Coronavirusurile umane (HCoV) au fost anterior asociate cu îmbolnaviri moderate si au fost descoperita atât la Grupa 1 (HCoV-OC229E) si grupa 2(HCoV-OC43) si sunt o cauza majora a îmbolnavirilor respiratorii moderate([Makela](#)). Ele pot ocazional infectii severe ale tractului respirator inferior la copii si adulti si enterocolita necrotica la nou-

nascuti. (McIntosh, El-Sahly, Folz, Sizun). Coronavirusurile cunoscute sunt capabile sa supravietuiasca pe suprafetele inconjuratoare pâna la 3 ore. (Sizun). Coronavirusurile se pot transmite interpersonal prin picaturi, mâini si obiecte contaminate, si aerosoli de particule mici (Ijaz). Agentul cauzal al SRAS pare a fi primul coronavirus ce produce în mod obisnuit îmbolnaviri severe la om.

CoV-SRAS

Secventa genomica

În Aprilie 2003, un grup de cercetatori canadieni de la Centrul pentru Stiinte Genomice Michael Smith din Vancouver-Columbia Britanica si Laboratorul National de Microbiologie din Winnipeg-Manitoba au fost primii ce au realizat secventializarea completa a genomului noului coronavirus (Marra), urmati 2 zile mai târziu de colegii de la CDC (Rota).

Datele despre secventa genomica a CoV-SRAS arata ca noul microorganism nu apartine nici uneia din grupele de coronavirusuri cunoscute, incluzând si cele 2 coronavirusuri umane HCoV-OC43 si HCoV-229E. (Drosten, Peiris, Marra, Rota) cu care CoV-SRAS este numai moderat înrudit. Genomul CoV-SRAS pare a fi echidistant de toate coronavirusurile cunoscute, iar cele mai apropiate similaritati le are cu coronavirusurile: murin, bovin, porc, uman din grupul 2 si avian IBV din grupul 1. Pentru corelarea cu cele mai recente date despre secventializare si publicatii accesati pagina web a NCBI-<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/SARS/SARS.html>. S-a propus ca noul coronavirus sa defineasca a patra filatie de coronavirusuri (Grupul 4, Marra).

Analiza secventializarii CoV-SRAS sustine ipoteza ca exista un virus animal cu gazda normala înca necunoscuta ce si-a dezvoltat recent fie abilitatea de a infecta productiv gazdele umane sau a devenit capabil sa treaca bariere de specie (Ludwig). Analiza genomului arata CoV-SRAS ca nefiind un mutant al unui coronavirus cunoscut sau/si o varianta rezultata prin combinarea coronavirusurilor cunoscute. Odata cu trecerea CoV-

SRAS între fiintele umane, acesta își păstrează genotipul consensual păstrând astfel bine adaptat gazdei umane (Ruan).

Morfologie

Microscopia electronica cu transmisie și colorare negativă a esențioanelor biologice ale pacienților și ale supernatantelor culturilor celulare releva particule asemănătoare coronavirusurilor pleomorfe, cu anvelopă, cu diametre între 60-130nm. (Ksiazek, Peiris). Examinarea celulelor infectate prin microscopia electronica a speciemenelor sectionate subțire, releva particule „coronavirus-like“ cu vacuole adiacente membranei citoplasmatică și cisterne ale reticulului endoplasmatic rugos. Particulele extracelulare se acumulează în gramezi „mari” și sunt vizualizate frecvent de-a lungul suprafeței membranei citoplasmatică (MMWR 2003; 52: 241-248).

Organizare structurală

Genomul CoV-SRAS conține cinci mari matrici genetice de codare neîntreruptă (Open Reading Frames-ORF) pentru: poliproteina replicază; glicoproteinele: prelungirilor externe (S), anvelopei (E), și membranei (M); și proteina nucleocapsidei (N). Funcția principală a proteinei S este legarea de receptorii celulari-specifiți de specie-ai gazdei și amorțarea fuziunii dintre anvelopă virală și membrana celulară. O mare parte din specificitatea de specie a infecției inițiale depinde de interacțiunile inițiale cu receptorii specifiți. În plus, proteina prelungirii externe s-a demonstrat a fi un factor de virulență pentru multe și diferite coronavirusuri, iar proteina S este principalul antigen viral care provoacă formarea de anticorpi neutralizanti de către gazda. Proteina M este componentul major al anvelopei virionului și determinantul major al morfogenezei virale, selectând proteina S pentru incorporarea în virioni în timpul asamblării virale, există evidente sugestive că proteina M selectează genomul pentru încorporarea în virion. O însușire remarcabilă pentru sinteza genomului ARN-ului al coronavirusurilor este rata înaltă de recombinare ARN-ARN.

Detectia

a fost detectat în specimene clinice multiple ce includ : extracte de tesut pulmonar sau renal prin izolare virala sau PCR ; lavaj bronhoalveolar prin izolare virala, microscopie electronica si PCR; si mostre de sputa sau secretii din caile respiratorii superioare, obtinute prin aspirare sau spalate si analizate prin PCR. (Ksiazek, Drosten).

În sputa au fost gasite concentratii înalte de pâna la 100 ARN viral milioane/ml. (Drosten). ARN-ul CoV-SRAS a fost detectat în aspirate nazofaringiene prin RT-PCR în proportie de 32% la prezentarea initiala (în medie 3, 2 zile de la debutul bolii), si 68% în ziua a 14-a (Peiris 2003b). În esantioane de fecale ARN-ul viral a fost detectat la 97 % dintre pacienti la 2 saptamâni de la debutul bolii, iar 42% din probele de urina au fost pozitive (Peiris 2003b). ARN-ul viral a fost detectat în concentratii extrem de mici în plasma în timpul fazei acute si în fecale în timpul convalescentei tardive, sugerând ca virusul poate fi excretat în fecale perioade lungi de timp (Drosten).

Stabilitate si rezistenta

Stabilitatea si rezistenta CoV-SRAS la factorii de mediu si dezinfectanti este în evaluare. Rezultatele preliminare obtinute de membrii retelei OMS pentru cercetarea multicentrica a SRAS (vezi: http://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/index.html) arata ca virusul este stabil în materiile fecale si urina la temperatura camerei cel putin 1-2 zile, stabilitatea fiind mai mare la pacientii cu diaree (cu pH mai mare comparativ cu al scaunului normal).

În supernatantele culturilor celulare infectate exista numai o reducere minima a concentratiei virale dupa 21 de zile la 4°C si la 80°C. La temperatura camerei dupa 48 de ore concentratia virusului a fost redusa cu numai un "log"-de 10 ori, indicând ca virusul este mai stabil-în conditiile date decât oricare alt coronavirus uman, dar încălzirea la 56°C inactiveza CoV-SRAS relativ repede; în plus virusul își pierde infectivitatea dupa expunerea la diversi dezinfectanti si agenti fixatori.

Gazde naturale

Echipele de cercetatori din Hong Kong si Shenzhen au detectat mai multe coronavirusuri strâns înrudite genetic cu CoV-SRAS la animale achizitionate dintr-o piata din sudul Chinei în care se vindeau animale salbatice pentru consumul uman : la civeta mascata (*Paguma larvata*) ca si la alte specii. Toate cele 6 civete incluse în studiu gazduiau CoV-SRAS care a fost izolat din culturi celulare sau detectate printr-o tehnica PCR. Serul acestor animale a inhibat, de asemenea, cresterea CoV-SRAS izolate de la om si *vice versa*, serul uman de la pacientii cu SRAS a inhibat cresterea izolatelor virale SRAS de la aceste animale. Secventializarea virusurilor izolate de la aceste animale a demonstrat ca acestea sunt identice cu CoV-SRAS umana, cu exceptia unei mici secvente aditionale. (Enserink). Studiul aduce o prima indicatie ca virusul SRAS poate exista si în afara speciei umane; oricum pâna in prezent nu exista evidente care sa sugereze ca aceste specii de animale salbatice ar juca un rol semnificativ in epidemiologia focarelor de SRAS. Civetele vândute în pietel chineze s-au nascut în mediul salbatic, capturate si apoi crescute în ferme, putând-prin urmare, sa achizitioneze virusul de la un animal salbatic; fiind necesare si alte cercetari pentru a trage concluzii definitive. (WHO Update 64,23 May).

Agenti antivirali si vaccinuri

Medicatie antivirala

În diverse institutii de cercetare se fac eforturi de a evalua potentialul *in vitro* a diversilor agenti anti-CoV-SRAS. Dupa datele existente pâna acum, Ribavirina un agent cu “spectru larg” ce este activ împotriva unor diferite virusuri ARN (Tam), si care se foloseste si la pacientii cu SRAS, pare ca nu ar fi eficace *in vitro*. Recent glycyrrhizin-ul, un compus izolat din radacinile de lemn dulce, a demonstrat o buna acitivitate in vitro asupra CoV-SRAS. (Cinatl). Cercetarile ulterioare vor include analiza fizico-chimica detaliata a proteinelor CoV-SRAS pentru a permite dezvoltarea de noi compusi bazati pe proiectarea tintita a medicamentelor (Anand).

Vaccinuri

În prezent nu exista vaccinuri de uz veterinar comercializate pentru a preveni infectiile respiratorii produse de coronavirusuri, cu exceptia celui contra virusurilor bronsitei infectioase la pui. Desi nu este de asteptat producerea, în curând, a unui vaccin eficace, relativ usurinta cu care CoV-SRAS se poate propaga *in vitro* si disponibilitatea unor vaccinuri împotriva coronavirusurilor animale-ca de exemplu cele împotriva bronsitei infectioase aviane, a gastroenteritei transmisibile a porcilor, si a virusului peritonitei infectioase feline-sunt încurajatoare. Se crede ca proteina S este o tinta buna pentru vaccinuri pentru ca are capacitatea de a ridica nivelul anticorpilor neutralizanti. Aparenta stabilitate genetica a CoV-SRAS este încurajatoare în privinta producerii unui vaccin (Brown). Trebuie subliniat totusi ca dupa infectiile experimentale cu coronavirusul uman 229E, nu se produce imunitate solida. De asemenea, mai multe coronavirusuri animale, pot produce reinfectii, deci este dificil de obtinut imunitatea de lunga durata; oricum aceste sunt usoare sau sub-clinice.

Sinteza capitolului

Descoperirea CoV-SRAS a fost rezultatul unui exercitiu colaborativ fara precedent coordonat de OMS([World Health Organization Multicentre Collaborative Network for Severe Acute Respiratory Syndrome \(SARS\) Diagnosis](#)). Succesul rapid al acestei abordari colaborative-în contrast cu una competitiva, cu ajutorul unor cercetatori de laborator de înalt nivel ce au folosit, pentru identificarea noului microorganism, tehnici de vârf: de la culturi celulare si microscopia electronica ([Hazelton and Gelderblom](#)) pâna la tehnici moleculare; acest lucru demonstreaza ce important este un efort bine orchestrat pentru a face fata provocarilor bolilor infectioase emergente în secolul 21.

Controlul epidemiei de SRAS va necesita dezvoltarea de teste de diagnostic fiabile, pentru diagnosticul pacientilor si monitorizarea raspândirii virale, ca si de vaccinuri si compusi antivirali pentru proilaxia sau tratamentul acestei boli (Breiman). Vaccinurile sunt eficiente în a preveni infectiile cu coronavirusuri la animale, iar dezvoltarea unui vaccin

eficient împotriva CoV-SRAS este o posibilitate realista; oricum vaccinarea împotriva coronavirusurilor animale nu este eficienta uniform si pentru producerea unui nou vaccin, este necesar timp. Modelele animale convenabile trebuie sa-si demonstreze eficacitatea si este necesara “proba timpului” pentru a putea demonstra siguranta unui nou vaccin la om. Odata cu dezvoltarea metodelor de laborator se ridica un numar de întrebări importante privind istoria naturala a CoV-SRAS:

- Care este originea CoV-SRAS? Care este rezervorul animal, presupunând ca acesta exista? Daca CoV-SRAS a fost initial prezent la o specie animala neidentificata, a trecut la om din cauza unor mutatii întâmplatoare, sau acest virus poate infecta gazda initiala si omul?
- Ce factori determina perioada de timp între infectie si aparitia infectiozitatii?
- Care este vârful de eliminare a virusului în decursul infectiei? Care este concentratia de virus în diverse tesuturi/compartimente ale corpului? În ce mod exista o legatura între “sarcina virala” si severitatea bolii sau probabilitatea de transmisie?
- Exista purtatori sanatosi de virus, iar în caz afirmativ pozitiv excreta virusul în cantitati si concentratii suficiente pentru a provoca infectia?
- Excretia virala survinesc în convalescenta (dupa vindecare clinica), si în caz afirmativ pozitiv cât timp? Este acesta relevant epidemiologic?
- De ce copiii sunt mai putin predispusi la a dezvolta SRAS ? Au un index de manifestare clinica mai scazut, sau poseda o imunitate (relativa) (încrucisata- ?) împotriva CoV-SRAS?
- Care este rolul co-factorilor potentiali cum sunt speciile de Chlamydia sau a metapneumovirusului uman (hMPV)? Sunt acestia în raport cu o boala mai severa clinic sau cu un grad mai înalt de infectiozitate (“super-propagatori?”)
- Exista surse de CoV-SRAS în mediul înconjurator: alimente, apa, produsele din canalizare ?
- Cât de stabil este CoV-SRAS în diverse conditii? Cum poate fi obtinuta o dezinfectie eficienta? Care este perioada de “supravietuire” virala în mediul extern pe suprafete uscate sau în suspensie, sau în materiile fecale?
- Cât de importanta este diversitatea genetica a tulpinilor CoV-SRAS?

Figura 1. Imagine prin microscopie electronica a particulelor coronavirus-like în supernatantul culturilor celulare dupa ultra centrifugare si colorare negativa cu uranyl-acetat.(Sursea: Department of Virology, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine; Director: H. Schmitz; full-size picture: http://SARSReference.com/archive/coronavirus_em.jpg)

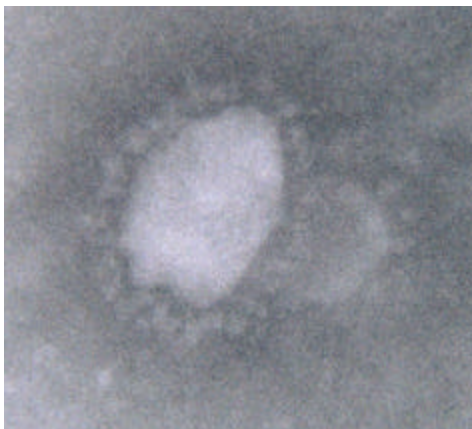


Figura 2. Efectul citopatic pe culture de celule Vero cauzat de CoV-SRAS la 24 de ore post-inoculare; în comparatie cu o cultura de cellule neinfectate.

(Sursa: Institute for Medical Virology, Director: H. W. Doerr; full-size picture: <http://SARSReference.com/archive/cytopathiceffect.jpg>, <http://SARSReference.com/archive/uninfectedcells.jpg>)

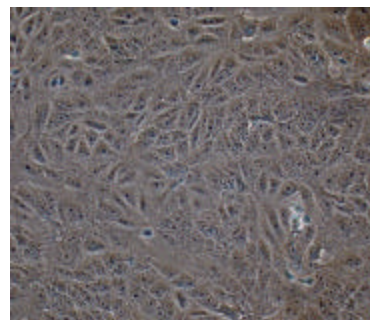
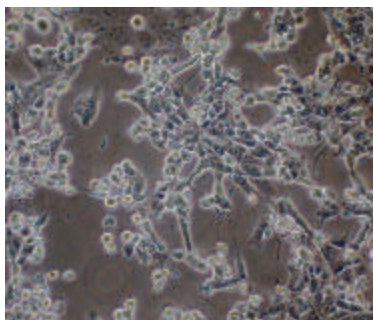
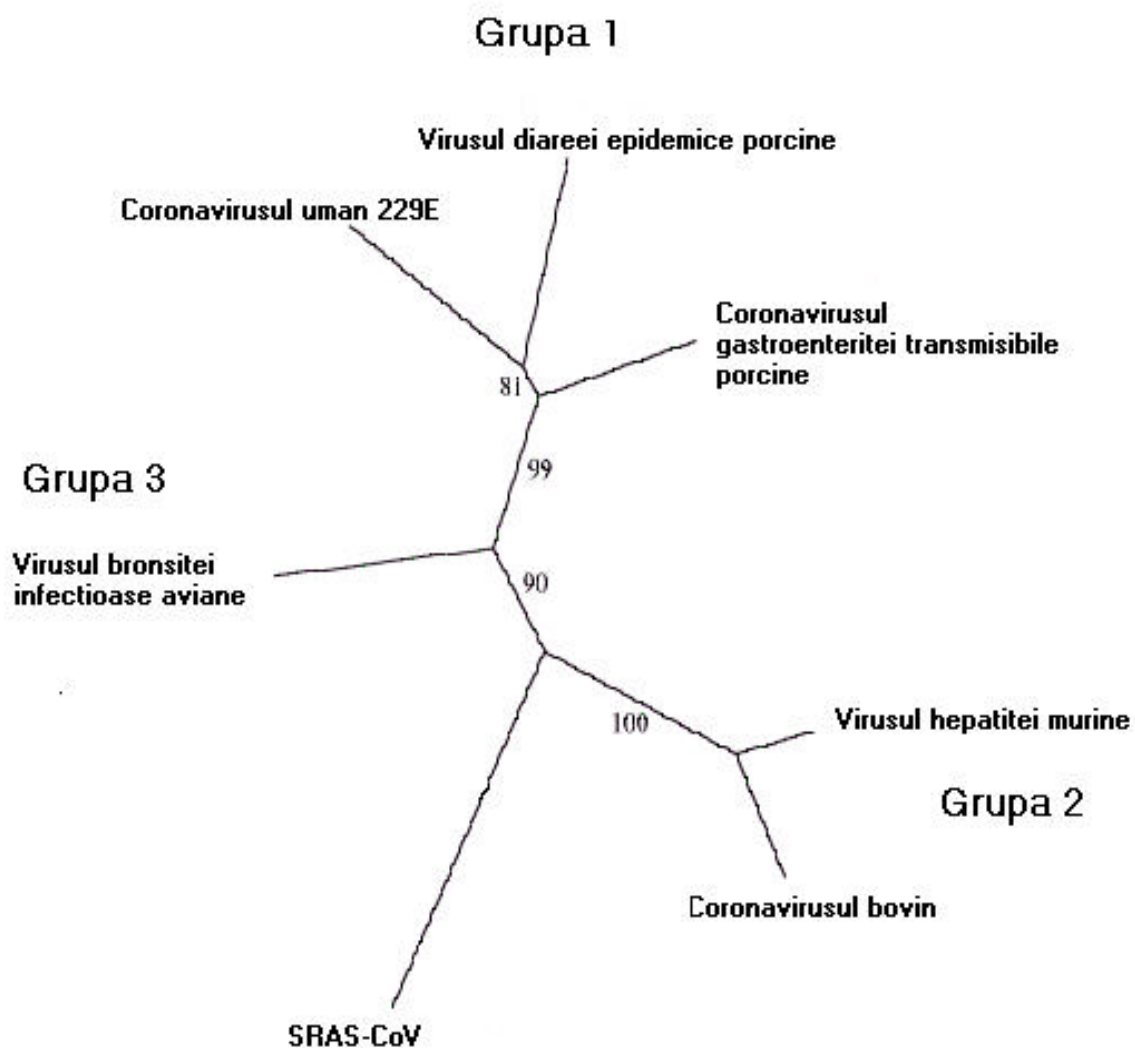


Figura 3. Arborele filogenetic al CoV-SRAS. (Sursa: S. Günther, Department of Virology, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine; Director: H. Schmitz; full-size picture: <http://SARSReference.com/archive/phylogenetictree.jpg>)



Referinte bibliografice:

1. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003; 300:1763-7. Published online May 13, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5626/1763>
2. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000; 74:8913-21. <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/74/19/8913>
3. Breiman RF, Evans MR, Preiser W, et al. Role of China in the Quest to Define and Control Severe Acute Respiratory Syndrome. *Emerg Infect Dis* Vol. 9, No. 9, 2003 Sep. Soon available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/upcoming.htm>.
4. Brown EG, Tetro JA. Comparative analysis of the SARS coronavirus genome: a good start to a long journey. *Lancet* 2003; 361:1756-7.
5. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003; 361:2045-6. <http://SARSReference.com/link.php?id=12814717>
6. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>
7. El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with "common cold" virus infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31:96-100. <http://SARSReference.com/link.php?id=10>
8. Enserink M. Infectious diseases. Clues to the animal origins of SARS. *Science* 2003; 300:1351.
9. Folz RJ, Elkordy MA. Coronavirus pneumonia following autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Chest* 1999; 115:901-5. <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/115/3/901>
10. Fouchier R, Kuiken T, Schutten M, et al. Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003; 423: 240.

11. Hazelton PR, Gelderblom HR. Electron microscopy for rapid diagnosis of infectious agents in emergent situations. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 294-303. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12643823>
12. Holmes KV, Enjuanes L. The SARS coronavirus: a postgenomic era. *Science* 2003; 300: 1377-8.
13. Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003; 111:1605-9. <http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>
14. ICTVdB - The Universal Virus Database, version 3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdb/>
15. Ijaz MK, Brunner AH, Sattar SA, Nair RC, Johnson-Lussenburg CM. Survival characteristics of airborne human coronavirus 229E. *J Gen Virol* 1985; 66:2743-8. <http://SARSReference.com/lit.php?id=2999318>
16. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New Eng J Med* 2003, 348:1953-66. Published online Apr 10, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690092>
17. Ludwig B, Kraus FB, Allwinn R, Doerr HW, Preiser W. Viral Zoonoses – A Threat under Control? *Intervirol* 2003; 46: 71-78. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12684545>
18. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36:539-42. <http://SARSReference.com/lit.php?id=9466772>
19. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. *Science* 2003; 300:1399-404. Published online May 1, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085953v1>
20. McIntosh K. Coronaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Inc., 2000.
21. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003a, 361:1319-25. Published online Apr 8, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>

22. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767-72. Published online May 9, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>
23. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348:1995-2005. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
24. Ruan YJ, Wei CL, Ee AL, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003; 361:1779-85. <http://image.thelancet.com/extras/03art4454web.pdf>
25. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1394-9. Published online May 1, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1085952v1>
26. Siddell S, Wege H, ter Meulen V. The biology of coronaviruses. *J Gen Virol.* 1983; 64 (Pt 4): 761-776.
27. Sizun J, Yu MW, Talbot PJ. Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension after drying on surfaces: a possible source of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 2000; 46:55-60. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11023724>
28. Tam RC, Lau JY, Hong Z. Mechanisms of action of ribavirin in antiviral therapies. *Antivir Chem Chemother.* 2001; 12: 261-272. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11900345>
29. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001; 7: 719-724. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11385510>
30. WHO Update 64: Situation in Toronto, detection of SARS-like virus in wild animals. May 23. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_23/en/
31. WHO. Acute respiratory syndrome – China, Hong Kong Special Administrative Region of China, and Viet Nam. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 73-74.

<http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7811.pdf>

32. WHO. Acute respiratory syndrome, China – Update. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 57. http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/

33. WHO. WHO Multicentre Collaborative Networks for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnosis. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 121-122.

<http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7815.pdf>

34. World Health Organization Multicentre Collaborative Network for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Diagnosis: A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003; 36:1730-3.

<http://SARSReference.com/link.php?id=11>

Capitolul 3: Transmisie

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

Coronavirusul SRAS (CoV-SRAS) este transmis predominant prin picături din secrețiile respiratorii ale persoanelor infectate. Transmisia fecal-orală și aeriană este mai puțin frecventă. Există o evidență din ce în ce mai mare asupra faptului că majoritatea pacienților ar putea să nu transmită virusul eficient: în Singapore 162 de indivizi (81%) din toate cazurile probabile de SRAS nu au prezentat evidență transmisiei unei boli identificabile clinic la celelalte persoane (MMWR 52: 405-11). Acesta este în concordanță cu rezultatele studiilor epidemiologice care indică SRAs ca fiind cu transmisibilitate mai degrabă moderată, decât înaltă (Riley). În anumite situații, totuși, așa-numiții “super-propagatori” sunt capabili să transmită virusul SRAS la un mare număr de persoane. Superpropagarea și amplificarea nosocomială au fost factorii motrici ai focarelor precoce din 2003.

Caile de transmisie

Faptul că majoritatea noilor infecții au survenit la contactii apropiați ai pacienților: colocatari, personal sanitar, sau alți pacienți ce nu au fost protejați cu măsuri de precauție de contact sau respiratorii, indică faptul că virusul se răspândește predominant prin picături sau prin contact direct și indirect (CDC, Seto). Prezența virusului în materiile fecale sugerează posibilitatea transmiterii fecal-orale (Drosten, Peiris 2003b). Acesta este o caracteristică remiscență a altor coronavirusuri (Cho), deci fecalele sunt o cale adițională de transmisie. În focarul de la Amoy Gardens (vezi Capitolul 4: Epidemiologia în Hong Kong), virusul SRAS s-ar fi putut transmite prin sistemele de canalizare ale clădirilor (pentru detalii, vezi Government of Hong Kong Special Administrative Region). Răspândirea aeriană nu reprezintă o cale majoră de transmisie. Totuși, ușurința aparentă a transmisiei în anumite situații este preocupantă. În particular, cazurile din focarul inițial de la Hong Kong cu origine în Hotelul Metropol (MMWR

52:241-8) si focarul din Amoy Gardens (Government of Hong Kong Special Administrative Region) indica posibilitatea transmisiei aeriene, care desi este un eveniment rar, nu poate fi neglijat. Focarele ce au implicat personalul medical în timpul activitatilor cu risc înalt (ex. intubatia endotraheala, bronhoscopia, inducerea sputei), par sa confirme transmiterea aeriana via mediul contaminat (de ex. re-aerosolizarea dupa scoaterea echipamentului protector). Nu sunt indicii ca: marfuri, produse sau animale ce sosesc din zone cu focare de SRAS ar pune în pericol sanatatea publica. OMS nu recomanda nici o restrictie în acest sens (http://www.who.int/csr/sars/goods2003_04_10).

Factorii ce influenteaza transmisia

Legatura dintre transmisia unui patogen si manifestarile clinice ale bolii este determinata de jocul inricat al unei multitudini de factori virali si care tin de gazda înca insuficient definiti. Ca si în cazul altor boli infectioase, marimea inoculului de exemplu: numarul particulelor infectioase ce sunt transmise de la o persoana la alta este probabil de o importanta majora. Marimea inoculului este determinata de: încarcarea virala în secretiile respiratorii ale pacientilor index, distanta fata de pacientul index (contact apropiat, locatii aglomerate : ex. stranutul într-un ascensor). Surprinzator în primele câteva zile de la debutul simptomelor asociate SRAS, cantitatea de virus detectat în secretiile respiratorii pare a fi relativ mica. Detectarea prin RT-PCR cantitativ secvential al aspiratelor nazofaringiene sugereaza ca încarcarea virala poate avea un zenit numai dupa 10 zile de la debutul simptomelor si apoi scaderea la nivelele obtinute la internare în a 15-a zi (Peiris 2003b). În fecale, încarcarea virala pare ajunge la un zenit în jurul zilei 13-14. (Peiris 2003b). Infectiozitatea poate fi variabila in decursul timpului, chiar în timpul fazei simptomatice a bolii si transmisia este mai probabil de a se produce în faza tardiva a bolii. Într-unul din studii, boala severa a fost asociata cu infectare de la co-locatari, iar persoanele astfel infectate ar putea fi expuse unei doze mai mari sau durate crescute a expunerii virale în comparatie cu persoanele expuse la contact social (Peiris 2003a).

Factori legati de pacient si transmisia

Factorul cel mai important este probabil încarcarea virala din secretiile infectante ale organismului; pâna acum, nu exista indicatie cum ca tulpinile cu virulenta diferita ar fi responsabile de diferite grade de infectiozitate.

Pacientii asimptomatici

Exista în mod curent putine date asupra persoanelor infectate cu virusul SRAS, dar care ramân asimptomatici si daca acestea pot transmite infectia. Studiile preliminare sugereaza ca anumiti indivizi care dezvoltă numai simptome usoare, pot avea anticorpi anti-virus SRAS, desi ei nu dezvoltă SRAS ; a fost documentata si seroconversia fara boala clinica. Nu exista evidenta directa a transmisiei de la o persoana asimptomatica, desi exista rare evidente indirecte ce includ un raport privind urmarirea contactilor în Hong Kong care nu a putut identifica un contact SRAS simptomatic cunoscut într-un mic procentaj de cazuri raportate ([WHO, Update 53](#)).

Pacientii simptomatici

Este o parere generala ca numai pacientii simptomatici pot contribui la raspândirea eficienta a virusului SRAS, oricum transmisia nu apare a se efectua de o maniera exploziva. Asa cum s-a subliniat anterior, 81% din cazurile probabile de SRAS din Singapore nu au prezentat evidenta transmiterii unei boli identificabile clinic la alte persoane ([MMWR 52: 405-11](#)). Aceasta este compatibila cu observatiile de la debutul epidemiei din Toronto, când cazurile suspecte fara pneumonie au fost initial trimise la domiciliu pentru a fi izolate. Anumiti pacienti nu au respectat cerintele izolarii si au intrat in contact cu comunitatea; totusi-cu exceptia unui focar într-un grup religios-nu s-au observat cazuri de boala în comunitatea respectiva. Un alt studiu efectuat de [Avendano et al.](#), a raportat 14 cazuri de infectie la personalul medical care si-au petrecut in medie 4,5 zile la domiciliu dupa debutul simptomatologiei, infectând 2 din 33 co-locatari, în ciuda contactului neprotejat din mediul casnic. În fine, un raport din Filipine descrie un pacient care a devenit simptomatic pe 6 aprilie, având contact apropiat cu 254 membrii de familie

si prieteni, calatorind în zone extinse din Filipine si care a participat la o adunare religioasa si al o nunta înainte de a fi spitalizat pe 12 Aprilie. Contactii au fost plasati în carantina la domiciliu 9 zile, cu monitorizarea bi-jurnaliera a temperaturii efectuata de personalul medical. Numai 2 indivizi (si discutabil o a treia persoana) au dezvoltat SRAS, ce reprezinta o rata de infectie de mai putin de 1% din contactii non-spitalizati ([WER 22/2003](#)). În comparatie cu alte boli infectioase ce se propaga pe cale respiratorie (de ex. gripa), SRAS pare deci moderat transmisibila.

Super-propagatorii

Termenul “super-propagare” a fost folosit pentru a descrie situatiile în care un singur individ a infectat direct un numar important de contacti ([MMWR 52: 405-11](#)). În cadrul epidemiei din Singapore, din primele 201 cazuri probabile raportate, 103 au fost infectate de numai 5 cazuri sursa (Tabelul 1). O caracteristica comuna a super-propagarii este transmisia nosocomiala, cu spitalele ce servesc ca surse pentru amplificarea transmisiei bolii ([MMWR 52: 405-11](#)). Oricum, anumiti super-propagatori pot raspândi boala la contactii sociali ([MMWR 52: 461-5](#)), cum a fost cazul pacientului index si super-propagator raportat de a fi raspândit virusul la hotelul Metropol din Hong Kong ([MMWR 52: 241-8](#)).

Cea mai probabila explicatie a fenomenului de super-propagare este excretia virala extensiva a pacientilor, care poate fi datorata maladiei avansate sau co-morbiditatilor ce duc la sarcini virale importante. Oricum sunt necesare date aditionale despre istoria naturala a SRAS pentru a înțelege si alti factori ca pot fi asociati (de ex. alte cai de transmisie sau masuri inadecvate pentru controlul infectiei). În anumite cazuri, transmisia virusului SRAS este prin urmare, eficienta.

Tabel 1: Super-propagatorii-numarul persoanelor infectate si evolutia

<i>Vârsta</i>	<i>Oras</i>	<i>D-S*</i>	<i>Conditii co-morbide</i>	<i>Persoane infectate**</i>	<i>Evolutia</i>	<i>Referinte</i>
64	Hong Kong	7	n.d.	13 p+s	deces	MMWR 52: 241-8
47	Hanoi	3	fara	20 p	deces	WER 78: 73-4
26	Hong Kong	>5	fara	112	în viata	Lee, NEJM
22	Singapore	4	fara	21 p, 3 s	în viata	MMWR 52: 405-11
27	Singapore	3	fara	23 p, 5 s	în viata	MMWR 52: 405-11
53	Singapore	n.d.	Diabet, cardiopatie ischemica	23 p, 8 s	deces	MMWR 52: 405-11
60	Singapore	n.d.	Insuficienta renala cronica, diabet	62 p+s	în viata	MMWR 52: 405-11
64	Singapore	3	Cardiopatie ischemica, Insuficienta ventriculara stânga	12 p, 3 s	în viata	MMWR 52: 405-11
n.a.	Toronto	6	Insuficienta cardiaca congestiva	44 p	deces	Donald Low
43	Taiwan	6	Diabet, insuficienta vasculara periferica	137 p	deces	MMWR 52: 461-6

* zile între debutul bolii si spitalizare

** p = caz probabil; s = caz suspect

n.d. = ne-disponibil

Pacientii cu un index mic de suspiciune

Pacientii cu SRAS cu boli cronice concomitente cu febra si/sau pneumonia si care au un diagnostic plauzibil constituie cea mai mare provocare din punct de vedere al sanatatii publice si pentru sistemele de sanatate. (MMWR 52: 405-11). Cazuri nerecunoscute de SRAS au fost implicate în focare recente din Singapore (MMWR 52: 405-11), Taiwan (MMWR 52: 461-5) si Toronto.

În ciuda eforturilor de implementare a masurilor excesive de control, aceste cazuri produc izbucniri nosocomiale cu propagare consecutiva la alte facilitati sanitare sau/si la alte habitate. Mai multi factori pot contribui la dificultatile în recunoasterea cazurilor de SRAS: simptomele precoce ale SRAS sunt nespecifice, si sunt asociate altor boli mai frecvente, pacientii cu SRAS ce sunt imunodeprimati sau care prezinta afectiuni cronice (ex. diabet zahart sau insuficienta renala cronica) ar putea sa nu prezinte febra în faza auta a SRAS sau pot avea simptome ce ar putea fi atribuite bolii de fond, amânând diagnosticul de SRAS (MMWR 52: 405-11), unii pacienti nu pot transmite suficiente informatii despre contactul infectant (ex. expunerea la într-o unitate sanitara) pentru a nu fi stigantizati de catre comunitatile locale sau pentru a nu-si include familia sau/si prietenii în carantina. (MMWR 52: 405-11). Aceste exemple demonstreaza ca propagarea poate surveni în rândul personalului medical în ciuda cunoasterii epidemiologiei si a modalitatilor de transmisie a SRAS. Pentru a reduce numarul cazurilor nerecunoscute, Minsterul Sanatatii din Singapore recomanda o strategie pentru identificarea rapida a persoanelor febrile sau simptomatice cu maladii cronice sau orice contact recent din facilitatile sanitare ca un caz suspect pentru izolare(MMWR 52: 405-11; vezi de asemenea Capitolul 5: Profilaxie).

Activitati cu risc înalt

Propagarea rapida a SRAS la personalul sanitar în Hanoi, Vietnam, si în spitalele din Hong Kong confirma contagiozitatea înalta potentiala a acestui virus. Personalul medical: medicii , asistentele si personalul auxiliar sunt printre cei mai frecvent infectati; au fost raportate rate de infectare epidemice de peste 50% (MMWR 52:226-8). Infectia SRAS a personalului medical este probabil în raport cu contactul crescut cu secretiile respiratorii, cu contactul cu anumiți pacienti aflati în perioada conatgioasa critica a bolii, contactul cu pacientii cu risc crescut de raspândire a virusului (ex. superpropagatori) sau expunerea la procedurile ce genereaza aerosoli la care sunt supusi unii pacienti (MMWR 52: 433-6). În special, procedurile diagnostice si terapeutice din intaspitalicesti: inducerea sputei în scop diagnostic, bronhoscopiile, intubatiile endotraheale si suctiunea cailor aeriene sunt proceduri ce genereaza aerosoli importanti, si sunt în prezent recunoscute drept activitati cu risc înalt; alte proceduri potential generatoare de aerosoli sunt: ventilatia prin presiunea pozitiva bi-nivel (BiPAP), în timpul careia aerul poate iesi în jurul mastii si în felul acesta contribuie la aerosolizarea secretiilor, si ventilatia oscilatorie de înalta frecventa (HFOV) în timpul careia evacuarea din tubajul ventilatorului este mai probabil sa se scurga fara atrece printr-un filtru antibacterian/antiviral (MMWR 52: 433-6). În Canada un focar de SRAS a survenit la personalul medical în ciuda aparentei compliante cu precautiile de control a infectiilor; evenimentul probabil ce a produs transmisia a fost intubatia traheala a unui pacient care era în a doua saptamâna de boala cu deteriorare clinica si tuse severa (MMWR 52: 433-6). Un alt focar important dintr-un spital public din Hong Kong ar fi fost amplificat de uzul unui bronhodilatator nebulizat (albuterol; 0,5 mg dintr-un nebulizator prin jet, distribuit cu oxigen la o rata de 6 litrii/minut, de 4 ori pe zi, timp de 7 zile), ce a cauzat atomizarea secretiilor infectate (Lee).

Transmisia în timpul carantinei

Exista cel puțin un raport privind transmisia CoV-SRAS în timpul carantinei ([WER 22/2003](#)): trei contacti familiari ai unui pacient SRAS s-au infectat în timpul carantinei spitalicești pentru că nu s-a respectat stricta izolare. Aceasta ilustrează principiul fundamental al “ne-aglutinării” cazurilor suspecte: pacienții diagnosticați cu SRAS pot sau nu să fie real infectați cu CoV-SRAS, dar sunt la risc de a contacta infecția dacă sunt grupați cu pacienți real infectați cu CoV-SRAS.

Transmisia în convalescența

Intervalul temporal în care pacienții trebuie să rămână izolați, depinde de perioada de excreție și de cantitatea în care virusul este excretat din tractul respirator sau fecale după ameliorarea simptomatologiei clinice; în mod obișnuit sunt recomandate 14 zile de carantină la domiciliu după externare; până în prezent nu a fost raportate cazuri de transmisie după externare.

Rezervoare animale

Exista date limitate în privinta rolului animalelor în : originea, transmisia, si ca rezrvor al CoV-SRAS (Field)

- Primele cazuri de SRAS au fost asociate cu pietele de animale
- Virusuri SRAS-like au fost detectate la animale aparent sanatoase dintr-o piata, la cel putin 2 specii de animale salbatice.
- Rezultatele studiilor preliminare efectuate pe porci si pasari de curte, sugereaza ca aceste specii nu joaca vreun rol în propagarea coronavirusului.
- Mai multe coronavirusuri infecteaza numeroase specii gazda
- Studiile serologice efectuate pe lucratorii din pietele de animale demonstreaza o rata mai înnalta de prevalenta a anticorpilor la acestia în comparatie cu populatia generala

Concluzii:

Virusul SRAS nu este usor transmisibil înafara anumitor locatii. Pentru ca sa survina o epidemie majora sunt necesare:

- pacientul infectios si
- o comunitate apropiata si “închisa” sau “trib”: de exemplu., personal sanitar, colectivitati militare, grupuri de turisti, întruniri religioase, sau înmormântari, cu contacte apropiate (saruturi, îmbratisari).

Referinte bibliografice:

1. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in healthcare workers in Toronto: a case series. CMAJ 2003; 168. Publicat online pe 24 Iunie, 2003. <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/13/1649>
2. CDC. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:226-8. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5211a5.htm>
3. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003; 52:241-248. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
5. CDC. Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health care workers – Toronto, April 2003. MMWR 2003; 52: 433-6. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5219a1.htm>
6. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>
7. CDC. Infection Control Precautions for Aerosol-Generating Procedures on Patients who have Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). March 20, 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm> (accesat pe 3 Mai, 2003).
8. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
9. Cho KO, Hoet AE, Loerch SC, 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. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11560274>
10. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003; 361:1761-6. Publicat online pe 7 May, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>

11. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:1967-76. Publicat online pe 10 Apr, 2003 <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>
12. Dwosh HA, Hong H, Austgarden D, Herman S, Schabas R. Identification and containment of an outbreak of SARS in a community hospital. *CMAJ* 2003; 168. Publicat online pe 25 Apr., 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=2>
13. Field H. Possible Role of Animals. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur. <http://SARSReference.com/link.php?id=15>
14. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong. http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf (accessat în 30 Aprilie).
15. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Publicat online pe 29 Aprilie, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>
16. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
17. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
18. Li T, Buckley TA, Yap F, Sung J, Joynt GM. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet* 2003; 361. <http://SARSReference.com/link.php?id=6>
19. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 361:1319-25. Publicat online pe 8 Aprilie, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>
20. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767-72. Publicat online pe 9 Mai, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>

21. 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.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
22. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science* 2003; 300: 1961-6. Publicat online pe 23 Mai, 2003.
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1961>
23. Seto WH, Tsang D, Yung R, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519–20. <http://SARSReference.com/link.php?id=1>
24. So L, Lau A, Yam L, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1615-6.
25. WHO. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. 4 Mai, 2003.
<http://SARSReference.com/link.php?id=5> (accesat pe 4 Mai).
26. WHO. Update 53 - Situation in Singapore and Hong Kong, interpretation of "areas with recent local transmission". May 12, 2003.
http://www.who.int/csr/don/2003_04_09/en/

Capitolul 4: Epidemiologie

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

Introducere

SRAS este o nouă maladie infecțioasă care a fost prima dată recunoscută la sfârșitul lunii Februarie 2003, când au început să apară cazuri de pneumonie atipică cu etiologie necunoscută, printre membrii personalului unui spital din Hanoi. În interval de 2 săptămâni, au apărut focare în diverse spitale din Hong Kong, Singapore, și Toronto, iar pe 15 martie OMS a emis o recomandare de urgență pentru călătorii, în vederea alertării autorităților sanitare, medicilor, și publicului călător pentru ceea ce era perceput ca un risc privind sănătatea publică; aceste recomandări au reprezentat un punct de cotitură în cadrul debutului epidemiei de SRAS.

Ariile geografice cu cazuri detectate înainte de emiterea recomandărilor: Vietnam, Hong Kong, Singapore și Toronto, au prezentat cele mai importante și severe focare epidemice, toate caracterizate prin lanțuri de transmisie secundară, în afara unităților sanitare. După emiterea recomandărilor, toate țările cu cazuri de import, cu excepția provinciilor din China, au fost capabile să detecteze prompt cazurile și să izoleze pacienții, fie pentru a preveni transmiterea sub-secvență sau pentru a menține la un nivel foarte scăzut numărul suplimentar de cazuri. ([WHO. SARS: Status of the Outbreak](#)).

După ce epidemia s-a deplasat din sudul Chinei, Hanoi, Hong Kong, Singapore, și Toronto devenite “zonele calde” inițiale pentru SRAS, caracterizate prin creșterea rapidă a numărului de cazuri, în special la personalul sanitar și contactii lor apropiați; în aceste zone SRAS și-a avut originea primară în instituțiile spitalicești, unde personalul, neinițiat cu apariția maladiei, s-a expus agentului infecțios fără protecția necesară. Toate aceste focare inițiale au fost caracterizate ulterior de lanțuri secundare de transmisie din afara mediului spitalicesc ([WHO. SARS: Status of the Outbreak](#)). La începutul lunii Iulie, epidemia de SRAS pare a fi sub control, deși SRAS nu a fost eradicat. Toronto, după ce nu a mai avut cazuri noi timp de 20 de zile, a fost încercat de un nou focar în legătură cu cel puțin 4 spitale, având sursa probabilă la o persoană în vârstă de 96 de ani, care a avut

o pneumonie ce a fost gresit interpretata ca o complicatie postoperatorie. Este probabil ca “pacientii cu SRAS ne-suspectat” sa devina o provocare medicala majora, daca SRAS nu va putea fi eradicat. La Singapore, la debutul epidemiei (MMWR 52: 405-11), si mai târziu în Taiwan (MMWR 52: 461-6) epidemia s-a extins, în parte, prin cazurile care fie aveau o simptomatologie atipica ce mascau infectia, sau nu au putut fi altfel identificate rapid din cauza lipsei istoricului initial de contact direct cu un caz de SRAS identificat-în ciuda eforturilor de implementare extensiva a masurilor de control. Acsti pacienti au devenit rezervoare “ascunse” si transmisia ulterioara a virusului SRAS a implicat o morbiditate si mortalitate, ca si închiderea unor mari unitati sanitare. Autoritatile sanitare din Singapore, au extins definitia de caz la persoanele ale caror simptome ar fi indicat SRAS, în vederea investigarii si monitorizarii, indiferent daca persoana a avut contact cu un pacient cu SRAS (vezi Capitolul 5: Profilaxie). Numarul global al cazurilor a depasit 4000 pe 23 Aprilie si apoi a crescut la 5000 pe 28 Aprilie, 6000 pe 2 Mai, si 7000 pe 8 Mai-când au fost raportate cazurile din 30 de tari; iar în timpul fazei maxime a epidemiei globale, aproape de începutul lunii Mai, au fost raportate peste 200 de noi cazuri în fiecare zi, astfel ca pe 3 iulie 2003, SRAS a fost diagnosticat la peste 8000 de pacienti. Prima epidemie de SRAS poate fi sumarizata dupa cum urmeaza (Oxford):

1. Observatia epidemiologica ca SRAS a fost initial detectat în provincia Guangdong în noiembrie 2002 si a avut nevoie de 3 luni pentru a se propaga chiar si în Hong Kongul învecinat, în ciuda traficului facil ai membrilor de familie între cele doua provincii învecinate, sugereaza, ca din fericire, virusul are infectiozitate mica.
2. Focarele de pâna acum au fost localizate la familii, care traiau frecvent în locuri aglomerate, la hoteluri si spitale, iar aceasta propagare limitata este trasatura slabei comunicabilitati virale.
3. Un virus respirator original precum cel gripal ar fi putut mai degraba infecta milioane de persoane din întreaga lume. Tinând seama de rapida extindere a calatoriilor aeriene din zilele noastre, virusul SRAS nu se propaga rapid, cel putin pâna acum.

Modelul Epidemiei

Au fost publicate doua studii epidemiologice majore privind consecintele posibile ale introducerii virusului SRAS într-o populatie susceptibila ([Lipsitch](#), [Riley](#)); ambele au calculat “numarul de reproducere al cazului index”-masura epidemiologica fundamentala ce determina potentialul de propagare a virusului-fiind de ordinul 2-4 pentru epidemia din Hong Kong. Ei au concluzionat cum ca propagarea necontrolata a CoV-SRAS, ar putea infecta majoritatea persoanelor din colectivitatea unde a fost introdus, dar ca nu este atât de contagios încât sa devina incontrollabil, odata cu folosirea cu masuri epidemiologice de baza corecte: îmbunatatirea masurilor de control în spitale, carantinarea cazurilor contact, si reducerea voluntara a contactilor în populatie ([Dye](#)). Riley et al. estimeaza ca în Hong Kong au fost generate în medie 2,7 infectii secundare la debutul epidemiei, cu o contributie esentiala din partea transmisiei intra-spitalicesti. Ratele de transmisie s-au diminuat în decursul epidemiei în principal datorita:

- reducerii ratelor de contact în populatie
- îmbunatatirii controlului infectiilor intra-spitalicesti
- adresabilitatea spitaliceasca mult mai rapida de catre indivizii simptomatici

Punctul de Plecare

În Noiembrie 2002, au fost semnalate, în provincia Guangdong din sudul Chinei, cazuri de pneumonie atipica extreme de contagioasa si severa. Îmbolnavirea apare a fi în special prevalenta la personalul sanitar si co-locatarii acestora, multe cazuri fiind rapid fatale. În prima saptamâna din Februarie 2003 a crescut îngrijorarea privind o boala respiratorie misterioasa, care aparent avea o mortalitate înalta si care cauza decese în câteva ore ([Rosling](#)). Oficialii sanitari locali au raportat la OMS 305 cazuri de îmbolnavire “ne-identificata” (WER 7/2003) ca si 5 decese ce au rezultat din aceasta.

Propagarea Globala

SRAS a fost “transportat” în exteriorul provinciei Guangdong pe 21 Februarie 2003, când un medic infectat, ce calătorea pentru a-si vizita familia,si-a petrecut o singura noapte la al 9-lea etaj al unui hotel din Hong Kong (Hotel M), el se simtea bolnav cu câteva zile înainte de voiaj si starea generala s-a degradat dupa cazarea la hotelul din Hong Kong, fiind spitalizat pe date de 22 Februarie, si a decedat zece zile mai târziu (Tsang). Înainte de sfârșitul lunii Februarie, oaspetii si vizitatorii celui de-al noualea etaj al hotelului au raspândit focare de cazuri în sistemele spatlicești din Hong Kong, Vietnam, and Singapore; simultan boala a început sa se propage pe mapamond prin intermediul rutelor aeriene turistice internationale când co-locatarii de la al 9-lea etaj au sosit în localitatile lor de origine-Toronto si alte orase din jurul globului (WHO. SARS: Status of the Outbreak).

SRAS, prima maladie infectioasa severa emergenta a secolului XXI, a profitat de oportunitatile propagarii rapide internationale oferite de volumul si viteza fara precedent a traficului aerian de calatori; demonstrând cum într-o lume interdependentă si interconectata, o boala infectioasa noua si putin înțeleasa,poate afecta negativ cresterea economica, comertul, turismul, afacerile, performantele industriale si stabilitatea sociala ca si sanatatea publica.

Hong Kong

Pacientul index din Hong Kong (medicul din Guangdong) a infectat alte 12 persoane ce au fost rezidenti ai aceluiasi hotel (MMWR 2003;52:241-248). Doi dintre acestia au fost sursele ulterioare pentru focare declansate în doua spitale locale. Autoritatile sanitare din Hong Kong au implementat imediat masuri sporite pentru controlul infectiei, incluzând severe “bariere izolatorii” si protectie respiratorie pentru personalul sanitar, lucratorii din domeniul sanitar, dezinfectie zilnica a sectiilor afectate, si gruparea pacientilor cu SRAS. Spre sfârșitul lunii Martie 2003, a survenit un alt focar de SRAS printre rezidentii din Amoy Gardens, Hong Kong, cu un total de 320 cazuri de SRAS în mai puțin de 3 saptamâni, unde cazul index probabil ca a fost un pacient suferind de insuficienta renala cronica; iar propagarea s-a produs-pe lângă transmisia inter-persoane, si datorita uzului de facilitati comune precum liftul si casa scarilor-si prin sistemele de canalizare ale

cladirilor (pentru detalii, a se vedea: [Government of Hong Kong Special Administrative Region](#)).

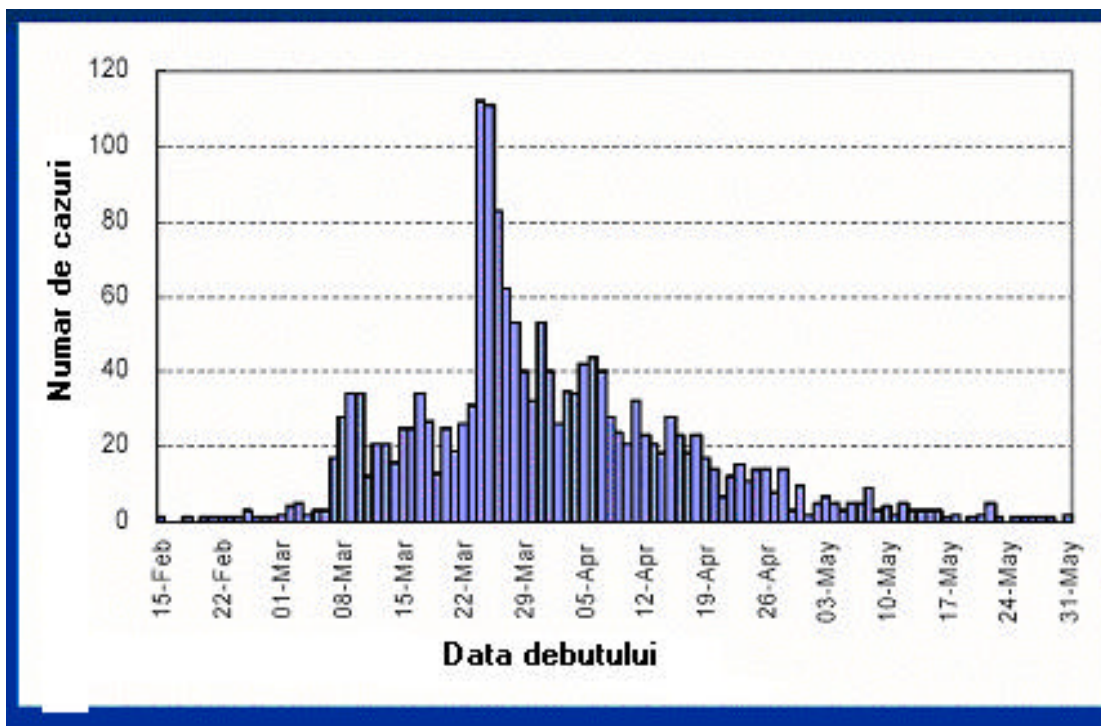


Figura 1. Curba epidemica, Hong Kong; 16 Iunie (dupa [Yeoh](#))

Dupa faza initiala de crestere exponentiala, rata cazurilor de SRAS confirmate a scazut la sub 20 pe zi pe 28 Aprilie; epidemia din Hong Kong pare sa fi fost sub control chiar mai devreme, de la începutul lunii Aprilie 2003, în sensul ca de atunci fiecare caz nu s-a putut înlocui cu un altul ([Riley](#)). Principalul motiv al acestei situatii ar fi fost reducerea ratelor de contact între cazurile infectioase si restul populatiei. Dupa începutul lunii Iunie,

spitalele publice au încercat sa-si reia serviciile normale, luptându-se cu restante estimate la 16000 operatii amânate din cauza suspendarii a 30% dintre serviciile medicale în timpul crizei SRAS (Parry). Pâna la data de 16 Iunie în Hong Kong au fost diagnosticate 1755 de cazuri, iar 295 de pacienti (16.8%) au decedat si 1386 patients (79.0%) s-au remis.

Aproximativ 30% din cazuri au survenit la lucratorii din sistemul sanitar, printre acestia asistentele medicale (nursele) au fost categoria cea mai expusa, contribuind cu 55% la totalul lucratoriilor din sistemul sanitar : 15% au fost medici, 27% personal auxiliar; 8 lucratori sanitari decedând pâna pe 2 Iunie. Pe 23 Iunie, OMS a scos Hong kong-ul de pe lista zonelor cu transmisie locala recenta a SRAS.

Vietnam

Epidemia din Vietnam a început în 26 Februarie, când un om de afaceri chino-american de 48 de ani a fost internat în Spitalul Francez din Hanoi cu un istoric de 3 zile de febra înalta, tuse seaca, mialgii si usoara odinofagie, dupa ce fusese anterior în Hong Kong, unde a vizitat un cunoscut ce locuia la al 9-lea etaj al hotelului unde era cazat si medicul infectat SRAS din Guangdong. Pe 5 Martie, cazuri secundare probabile de SRAS au fost identificate la personalul sanitar din Hanoi, si dupa aceea 63 de persoane au fost infectate.

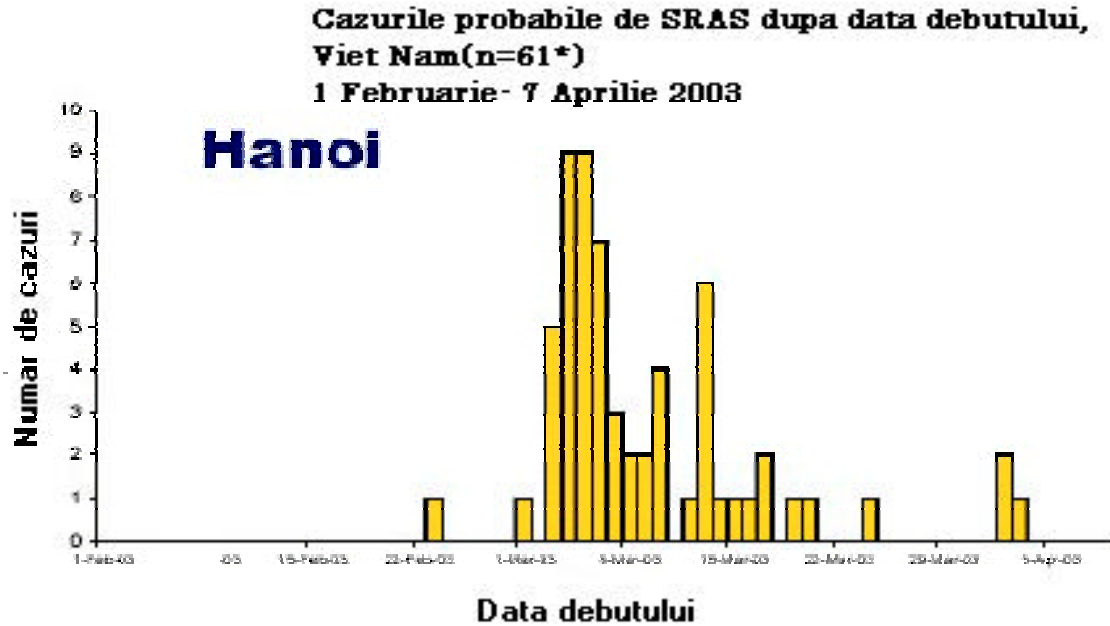
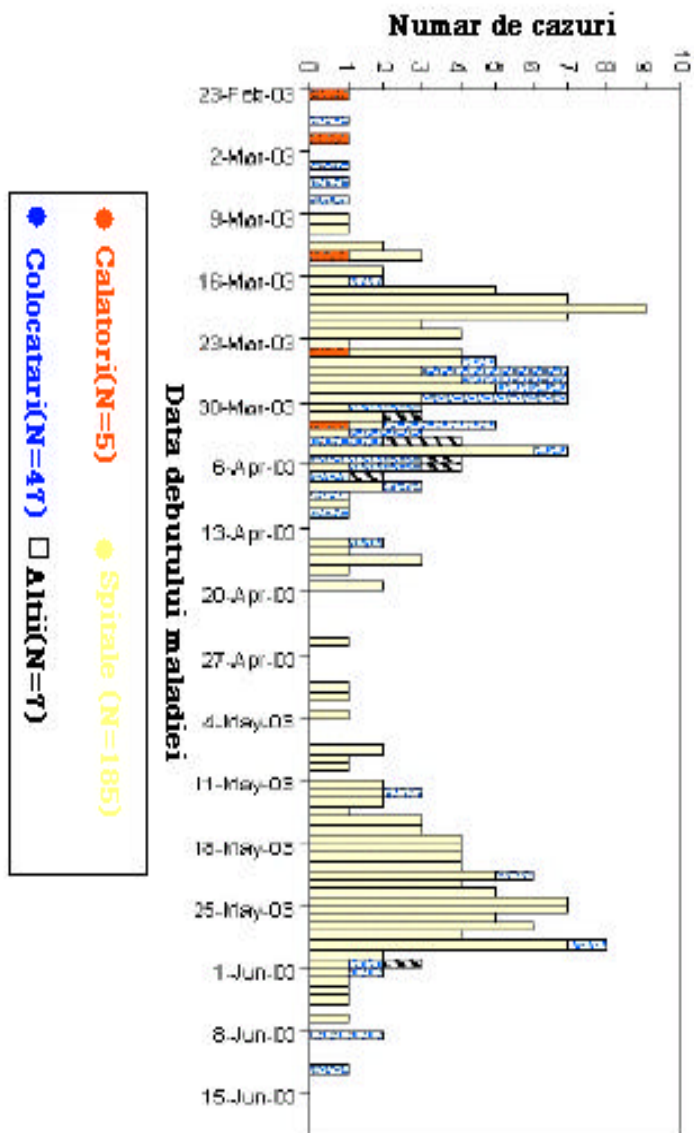


Figura 2. Curba epidemica, Hanoi (dupa Heymann)

Pe 28 Aprilie, OMS a scos Vietnamul de pe lista regiunilor afectate, fiind prima tara care a controlat cu succes epidemia de SRAS; absenta oricarui caz pentru o perioada continua de 20 de zile (durata a 2 perioade de incubatie) a fost un indicator încurajator cum ca detectarea si masurile de protectie corecte, asa cum au fost recomandate de OMS, sunt capabile sa controleze epidemia si sa previna extinderea sa ulterioara (WHO, WER 18/2003): identificarea prompta a persoanelor cu SRAS, deplasările si contactele lor, izolarea eficace a persoanelor cu SRAS în spitale; protectia corespunzatoare a personalului medical care trateaza acesti pacienti,; identificarea cuprinzatoare si izolarea cazurilor suspecte de SRAS; screeningul la plecare al calatorilor internationali; raportarea în timp util si corecta a schimbului de informatii cu alte autoritati sau/si guverne.

Toronto

SRAS a fost introdus în Toronto de o femeie originara din Hong Kong ce a calatorit în locurile natale pentru a-si vizita rudele, între 13 Februarie-23 Februarie 2003. În timpul vizitei la fiul lor din Hong Kong, ea si sotul sau au locuit la Hotelul M, între 18-21 Februarie în aceeasi perioada si la acelasi etaj ca si medicul din Guangdong, care a fost sursa epidemiei internationale. Femeia si sotul sau si-au petrecut numai noptile la hotel, în timp ce ziua își vizitau fiul; ei s-au întors pe 23 Februarie în apartamentul din Toronto, în care locuiau cu doi copii, o nora si un nepot de 5 luni; peste 2 zile femeia a dezvoltat febra, anorexie, mialgii, odinofagie si o tuse usoara, neproductiva, decedând dupa 9 zile de la debutul afectiunii. Pe 8 si 9 Martie, cinci din cei sase membrii adulti ai familiei au prezentat simptome sugestive de SRAS (Poutanen). Pe la mijocul lunii Mai, s-a crezut ca epidemia din Toronto s-ar fi terminat dupa ce focarul initial a fost controlat în cea mai mare parte. Totusi un caz nedagnosticat de la Spitalul General North York a creat un nou focar printre ceilalti pacienti, membrii de familie si personal sanitar. Noul focar s-a propagat de la aripa unde era internat caul de SRAS, la al 8-lea etaj al Spitalului General North York, unde o persoana de 96 de ani ce a suferit o interventie chirurgicala pentru fractura de pelvis, pe 19 Aprilie, se pare ca ar fi contactat maladia, dezvoltând simptome SRAS-like dupa interventie dar nu a fost suspectat ca având SRAS; pacientul a decedat pe 1 Mai (Spurgeon). O pacienta din sectia de ortopedie, care a fost transferata la Spitalul de Reabilitare St John's pe 28 Aprilie, a fost diagnosticata ulterior ca având un caz usor de SRAS, si consecutiv, au aparut 5 cazuri de SRAS la Spitalul St John's (Spurgeon). Acest focar din Toronto (ca si cel din Taiwan, vazi mai jos), au demonstrat ca raspândirea maladiei la personalul medical poate surveni în ciuda cunoasterii epidemiologiei si transmisiei SRAS (a se vedea, de asemenea, Capitolul 3: Transmisie). Pacientii cu SRAS si boli cronice de fond pe care survine febra si/sau pneumonia cu un diagnostic plauzibil constituie o provocare importanta pentru sanatatea publica si sistemele de sanatate (MMWR 52: 405-11). Pâna în prezent, au fost diagnosticat 252 de cazuri de SRAS în Canada, majoritatea în regiunea Toronto, dintre care 38 de pacienti au decedat. Pe 2 Iulie, OMS a scos Toronto de pe lista zonelor cu transmisie locala recenta (WHO Update 93).



Singapore, Februarie 2003

Cazul index de SRAS la Singapore a fost femeie de 23 de ani de etnie chineza, anterior sanatoasa, care a locit la al 9-lea etaj al hotelului M, in timpul unei vacante în Hong Kong între 20-25 Februarie, 2003 (Hsu). Ea a dezvoltat febra si cefalee pe 25 Februarie si tuse seaca pe 28 Februarie, fiind internata într-un spital din Singapore pe 1 Martie. În acel moment, SRAS nu fusese încă recunoscut ca o noua maladie cu raspândire facila în mediul spitalicesc. Drept rezultat, personalul spitalului nu au fost constienti de necesitatea de a izola pacientii si de a se proteja. Într-o perioada de mai multe zile, pacientul index a infectat cel putin 20 de persoane, dar nu a mai fost observata vreo transmitere ulterioara dupa implementarea masurilor stricte de control a infectiei. (Hsu).

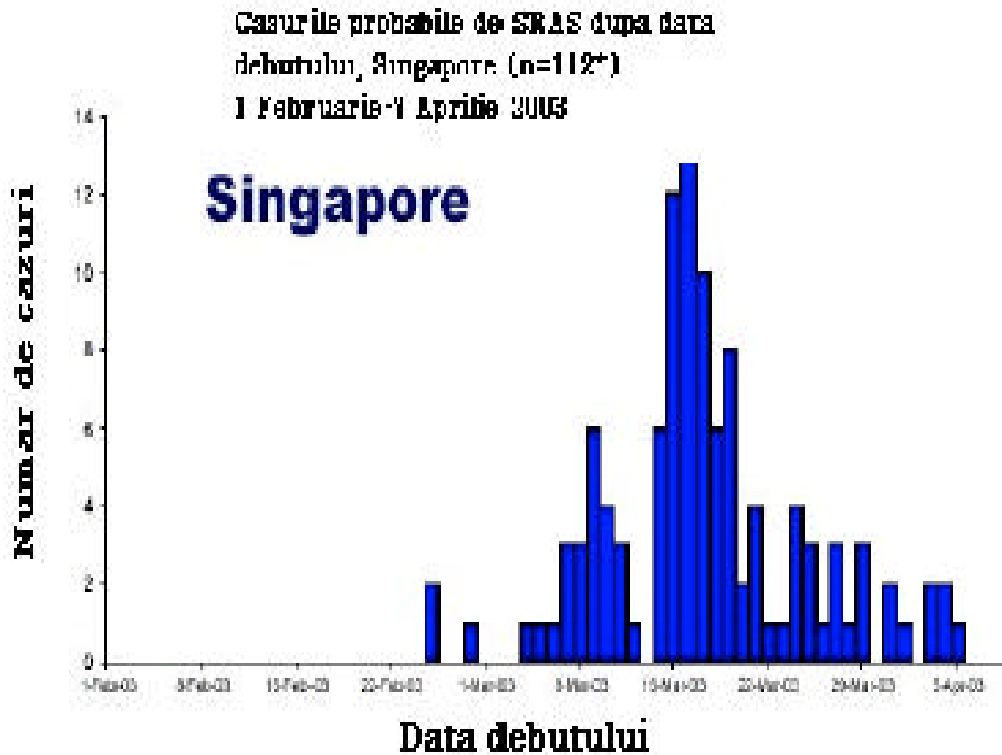


Figura 4. Curba epidemica, Singapore (dupa Yeoh).

Virusul s-a raspândit initial rapid printre personalul spitalului, pacienti, vizitatori si contactii lor familiari apropiati. Mai târziu, propagarea infectiei între spitale a survenit când pacienti cu boli de fond, ce mascau simptomele SRAS-au fost transferati la alte spitale, plasati în camere cu alti pacienti, si tratati fara echipament protector adecvat (WHO Update 70). Epidemia din Singapore a fost amplificata de asa-numitii “super-propagatori” (vezi, de asemenea, Capitolul 3: Transmisie); 144 din cele 206 cazuri probabile din Singapore, au fost în legatura epidemiologica cu numai 5 indivizi (WHO Update 70; Figura 5).

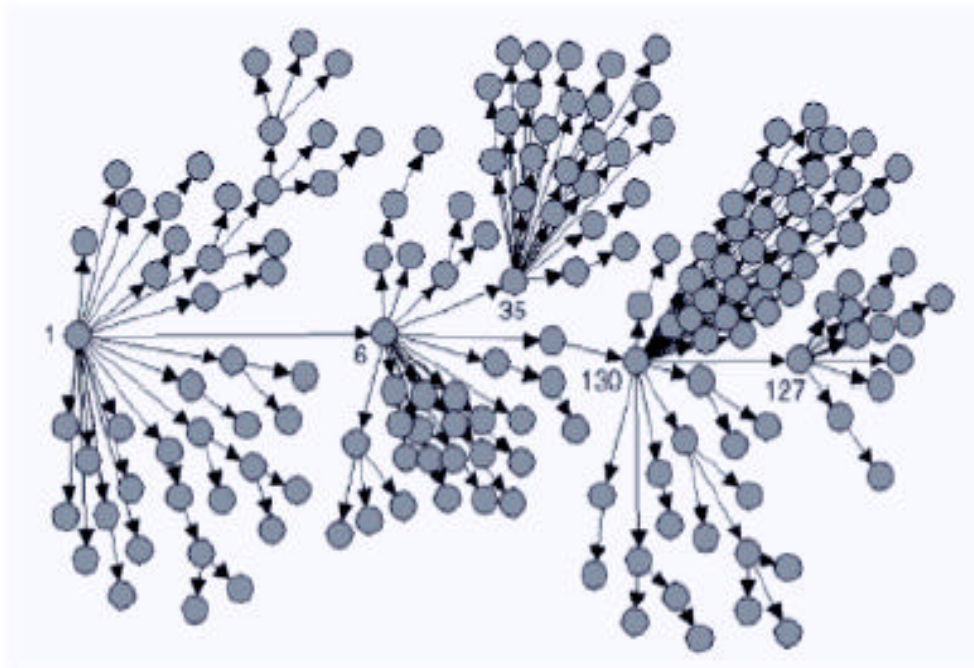


Figura 5. Cazurile probabile de SRAS, dupa sursa raportata a infectiei- Singapore, 25 Februarie-30 Aprilie, 2003 (dupa MMWR 52: 405-11).

Pe 20 Aprilie, dupa identificarea unui focar de cazuri printre angajatii unei pieti de “en gros” aglomerate, aceasta a fost închisa pe o perioada de 15 zile, si peste 400 de persoane au fost plasate în carantina la domiciliu, astfel ca propagarea infectiei a fost limitata la numai 15 persoane. În Singapore, 76% dintre infectii au fost dobândite într-o institutie sanitara, cealalte au avut fie expuneri: domiciliare, multiple sau necunoscute (MMWR 2003; 52: 405-11). Din cei 84 (42%) lucratori sanitari cu SRAS probabil, 49 au fost asistente-nurse; 13 medici, si 222 persoane cu alte ocupatii (însotitori, radiologi,

ingrijitoare, un portar, si un controlor al curateniei); nu au fost raportate cazuri de SRAS printre personalul de laborator sau anatomo-patologi (MMWR 2003; 52: 405-11). În Singapore au fost depistate 206 cazuri, dintre care 32 de pacienti au decedat. Pe 31 Mai Singapore a fost scos de pe lista regiunilor cu transmisie locala recenta (WHO Update 70).

China

Pâna la jumatatea lunii Aprilie, autoritatile chineze au subestimat amploarea epidemiei de la Beijing, cu numai 37 de cazuri raportate pâna la data de 19 Aprilie. În urmatoarele 2 zile, autoritatile chineze au anuntat peste 400 de noi cazuri de SRAS (WHO Update 35). Rapoarte aditionale (WHO Update 36) au indicat ca SRAS s-a raspândit la alte provincii, incluzând vesul Guangxi, nordul Gansu, si Mongolia centrala. Pe 23 Aprilie, OMS si-a extins avizul SRAS pentru calatori (WHO Update 37) pentru Beijing si provincia chineza Shanxi, recomandând persoanelor ce își planifica sa calatoreasca spre aceste destinatii sa își amâne deplasările, cu exceptia celor esentiale; patru zile mai târziu, autoritatile chineze, au închis teatrele, cafenelele Intenet, discotecile, si alte activitati recreationale si au suspendat aprobarea casatoriilor într-un efort de a preveni reuniunile unde s-ar fi putut transmite SRAS. În prezent epidemia de SRAS din China, pare a fi sub control; au fost diagnosticate peste 5300 de cazuri de SRAS, dintre care 348 pacienti au decedat. Pa 24 Iunie, Beijing a fost scos de pe lista zonelor cu transmisie locala recenta (WHO Update 87).

Taiwan

Primele 2 cazuri suspecte de SRAS au fost diagnosticate la un cuplu pe 14 martie. Barbatul a avut un istoric de calatorie în luna Februarie în provincia Guangdong si Hong Kong. Pe 26 Martie un locuitor taiwanez al rezidentei Amoy Gardens din Hong Kong a zburat spre Taiwan si a calatorit cu trenul la Taichung, pentru a participa la celebrarea festivalului traditional Qing Ming; fratele acestuia a devnit primul caz fatal de SRAS, si un prieten pasager din tren a fost ,de asemenea, infectat. Brusc, în ultimele 10 zile ale

lunii Aprilie, numărul de cazuri a început să crească ferm, ceea ce ar fi situat epidemia din Taiwan pe locul trei după China și Hong Kong. Originea epidemiei a fost un lucrător de 42 de ani dintr-o spălătorie, ce avea diabet zaharat și insuficiență vasculară-circulatorie periferică și care lucra în spitalul A. Pe 12, 14 și 15 Aprilie, a prezentat febră fiind consultat în departamentul de urgență; pacientul a rămas la serviciu și a avut contact frecvent cu alți pacienți, personalul spitalului și vizitatori. Pacientul a avut postul de odihnă la subsolul spitalului, și își petrecea orele libere la departamentul de urgență. Pe 16 aprilie, din cauza deteriorării stării generale, pacientul a fost internat în spital cu diagnosticul de enterită infecțioasă (MMWR 52;461-6). Pe 18 Aprilie, pacientul a devenit dispneic, iar o radiografie pulmonară a demonstrat infiltrate bilaterale, pacientul fiind transferat în camera de izolare a unității de terapie intensivă cu suspiciune de SRAS (MMWR 52;461-6). Din cauza faptului că pacientul index a fost simptomatic cu 6 zile înainte de diagnosticarea SRAS, numărul persoanelor potențial infectate a fost estimat la 10000 de pacienți și vizitatori și la 930 personal spitalicesc. Pe 24 Aprilie, spitalul A a fost închis și toți pacienții vizitatorii și personalul au fost carantinați în clădire (MMWR 52;461-6).

Focarele cuprinzând personal sanitar de la alte 8 spitale din Taiwan, au fost corelate cu focarul inițial de la spitalul A. Datele preliminare au sugerat că multe din aceste focare au survenit atunci când pacienții pre-simptomatici, sau pacienții cu simptome de SRAS atribuite altor cauze au fost externati sau transferați spre alte facilități sanitare. SRAs s-a extins ulterior la alte orașe și regiuni din Taiwan, incluzând mai multe spitale universitare și private. Patru dintre acestea, incluzând o unitate sanitară cu 2300 de paturi din sudul Taiwanului, și-au închis serviciile de urgență ca și pe cele de rutină. Cazuri sporadice din colectivități au fost raportate de la Taipei și din sudul Taiwanului (MMWR 52;461-6).

Epidemia din Aprilie din Taiwan, poate servi drept exemplu asupra importanțelor consecințe produse de un singur caz nerecunoscut de SRAS. Până în prezent, au fost diagnosticate în Taiwan 676 cazuri de SRAS; dintre care 84 de pacienți au decedat. Pe 5 Iulie, Taiwanul a fost scos de pe lista zonelor cu transmisie locală recentă (WHO Update 96).

Alte tari

Numarul cazurilor probabile de SRAS raportate din alte tari în perioada 1 Noiembrie 2002-1 Iulie 2003 este aratat în Tabelul urmator.

Tara	Nr.cumulativ de cazuri	Nr. decese	Nr. remisiuni
Australia	5	0	5
Brazil	1	0	1
Canada	252	38	192
China	5327	348	4933
Colombia	1	0	1
Finland	1	0	1
France	7	0	6
Germany	10	0	9
Hong Kong	1755	298	1429
India	3	0	3
Indonesia	2	0	2
Italy	4	0	4
Kuwait	1	0	1
Macao	1	0	1
Malaysia	5	2	3
Mongolia	9	0	9
New Zealand	1	0	1
Philippines	14	2	12
Republic of Ireland	1	0	1
Republic of Korea	3	0	3
Romania	1	0	1
Russian Federation	1	0	0
Singapore	206	32	171
South Africa	1	1	0
Spain	1	0	1
Sweden	3	0	3
Switzerland	1	0	1
Taiwan	676	84	498
Thailand	9	2	7
United Kingdom	4	0	4
United States	73	0	63
Vietnam	63	5	58
Total	8442	812	7424

Note: Numarul cumulativ de cazuri include si numarul deceselor. Datele la zi pot fi gasite pe: <http://www.who.int/csr/sars/en/>

Eradicarea

În timp ce numărul de cazuri continua sa se diminueze, una dintre cele mai importante probleme pentru viitor ramâne daca SRAS poate fi eliminat sau eradicat de la noua sa gazda umana. Experienta cu multe alte maladii infectioase, inclusiv variola si poliomielita, a demonstrat ca eradicarea completa a unei boli infectioase este posibila numai când sunt îndeplinite anumite cerinte precise ([WHO Update 84](#)):

- 1) Trebuie sa fie disponibila o actiune capabila de a întrerupe transmisia- ideal, un vaccin.
- 2) Sunt necesare mijloace facile de diagnostic; cu sensibilitate si specificitate suficient de mari pentru a detecta nivelele infectiei ce pot rezulta în transmiterea maladii.
- 3) În final, daca infectia umana pare a fi esentiala în ciclul de viata al agentului cauzal-întreruperea lantului transmisiei inter-umane, ar duce la imposibilitatea de supravietuire a virusului; dar existenta unui rezervor animal complica mult eradicarea, dar nu o împiedica, cu conditia existentei, de asemenea, a unor interventii de întrerupere a lantului transmisiei la speciile animale.

În vederea obtinerii eradicarii la nivel global, interventiile pentru controlul maladii trebuie sa fie: sigure, simple si abordabile. Masurile curente de control pentru SRAS, incuzând detectia si izolarea cazurilor, stabilirea si urmarirea contactilor, ca si carantina, sunt eficiente dar extrem de cronofage, costisitoare, si care produc disfunctii sociale ([WHO Update 84](#)).

Sinteza capitoului

În perioada primei epidemii de SRAS, cele mai multe țări au trebuit să se confrunte cu un număr mic de cazuri de import; atunci când aceste cazuri au fost prompt detectate, izolate și tratate în conformitate cu procedurile stricte de control a infecțiilor, propagarea ulterioară la personalul spitalului și la membrii de familie, fie nu au mai avut loc sau au rezultat într-un număr foarte mic de infecții secundare (Chan-Yeung). În țările cu transmisie semnificativă a virusului SRAS focarele locale din primăvara anului 2003 au fost controlate; totuși focarele secundare, cum ar fi cele din Taiwan și Toronto ne-au învățat că auto-mulțumirea trebuie evitată. Astfel, trebuie evitate mai multe lecții: numai un singur individ este necesar pentru a produce o epidemie, fiind suficient pentru a testa flexibilitatea sistemelor sanitare moderne până la limitele sale; virusul SRAS are o transmisibilitate suficient de importantă pentru a cauza o epidemie suficient de importantă dacă nu este controlată, dar nu suficient de contagios pentru a nu putea fi controlat cu bune măsuri epidemiologice de bază (Dye); cazurile nesuspectate, dar infectate cu SRAS vor constitui cea mai mare provocare în medicină dacă SRAS nu va putea fi eradicat.

Multe chestiuni rămân însă ne-rezolvate:

- Se va auto-mentine SRAS, cu noi focare aparând în diverse locuri?
- Se va stabili SRAS ca o boală endemică, poate cu paten sezonier? (Holmes)
- Va rămâne SRAS limitat la regiunile unde este localizat de obicei, sau se va răspândi global?
- Care va fi soarta virusului infecției SRAS în țările în curs de dezvoltare?
- Vă fi paternul de transmisie viral diferit dacă virusul ar fi introdus în populații cu o mare prevalență a imunosupresiei, de ex. persoane infectate HIV ?

Referinte bibliografice

1. Bloom BR. Lessons from SARS. Science 2003; 300: 701.
<http://www.sciencemag.org/feature/data/sars/pdfs/se701.pdf>
2. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome-Worldwide, 2003. MMWR 2003; 52:241-248.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
3. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-411. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>
5. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2.
<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
6. Cho KO, Hoet AE, Loerch SC, 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. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11560274>
7. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. N Engl J Med 2003, 348:1967-76. Published online Apr 10, 2003 <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030747v2.pdf>
8. Dye C, Gay N. Modeling the SARS epidemic. Science 2003; published online May 23. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1884>
9. Field H. Possible Role of Animals. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur. <http://SARSReference.com/link.php?id=15>
10. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) at Amoy Gardens, Kowloon Bay, Hong Kong. http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf (accesat pe 30 Aprilie).
11. Government of Hong Kong Special Administrative Region, Department of Health. SARS Bulletin, 29 April 2003 (accesat pe 30 Aprilie)

<http://www.info.gov.hk/dh/diseases/ap/eng/bulletin0429.pdf>

12. Heymann D. Global response to SARS. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 Iunie 2003. Kuala Lumpur.

13. Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. J Clin Invest 2003; 111:1605-9. <http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>

14. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. Lancet 2003, 361:1701-3. Publicat online pe 29 Aprilie, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>

15. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. Emerg Infect Dis 2003; 9: 713-7. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>

16. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003; 348:1986-94. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>

17. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. Science 2003; 300:1966-70. Publicat online pe 23 Mai, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1966>

18. Oxford JS, Bossuyt S, Lambkin R. A new infectious disease challenge: Urbani severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus. Immunology 2003; 109: 326-8.

19. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003, 361:1319-25. Publicat online pe 8 Aprilie, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>

20. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Prospective study of the clinical progression and viral load of SARS associated coronavirus pneumonia in a community outbreak. Lancet 2003. <http://www.who.int/csr/sars/prospectivestudy/en/index.html>

21. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. N Engl J Med 2003, 348:1995-2005.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>

22. Qiang G. National response to SARS: Peoples Republic of China. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 Junie 2003. Kuala Lumpur.
23. Rosling L, Rosling M. Pneumonia causes panic in Guangdong province. BMJ 2003;326:416. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7386/416>
24. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. Science 2003; 300: 1961-6. Publicat online pe 23 May, 2003.
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1961>
25. Spurgeon D. Toronto succumbs to SARS a second time. BMJ 2003; 326: 1162.
26. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 Mai 2003.
http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf
27. WHO, WER 7/2003. Acute respiratory syndrome, China. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 41. http://www.who.int/csr/don/2003_03_12/en/
28. WHO, WER 18/2003. Viet Nam SARS-free. Weekly Epidemiological Record 2003; 78: 145. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7818.pdf>
29. WHO Update 35: Update on China: New numbers, May Day holiday reduced. 21 Aprilie. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_21/en/
30. WHO Update 36: Situation in Singapore and China. 21 Aprilie.
http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_22/en/
31. WHO Update 37: WHO extends its SARS-related travel advice to Beijing and Shanxi Province in China and to Toronto Canada. 23 Aprilie.
http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_23/en/
32. WHO Update 40: Situation in Shanghai, Hong Kong and Viet Nam. 26 Aprilie.
http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_26/en/
33. WHO. Viet Nam removed from list of affected countries, more than 5000 probable cases worldwide. April 28. http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_28/en/
34. WHO Update 42: Travel advice for Toronto, situation in China. 29 Aprilie.
http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_29/en/

35. WHO Update 84. Can SARS be eradicated or eliminated?
http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_19/en
36. WHO Update 87. World Health Organization changes last remaining travel recommendation for Beijing, China. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_24/en
37. WHO Update 92. Chronology of travel recommendations, areas with local transmission. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_01/en
38. WHO Update 93. Toronto removed from list of areas with recent local transmission. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_07_02/en
39. WHO Update 96. Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area. http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/
40. Yeoh E-k. National response to SARS: Peoples Republic of China. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur. <http://SARSReference.com/link.php?id=16>

Capitolul 5: Profilaxie

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

Introducere

SRAS, în contrast cu maladii ca rubeola sau gripa, este numai moderat transmisibilă. Numarul cazurilor secundare raportate la cazul index au variat într-un studiu epidemiologic între 2,2-3,6 și sunt considerabil mai scăzute decât cele estimate pentru majoritatea celorlalte boli cu transmisie respiratorie (Lipsitch), aceasta indică că o combinație de măsuri de control ce includ: diminuare timpului între debutul simptomelor și izolarea pacienților, identificarea eficientă a contactilor și carantina persoanelor expuse, pot fi eficiente în controlul SRAS. Într-adevăr, asemenea măsuri au avut succes și au contribuit la prevenirea epidemiilor majore în alte țări, cu excepția celor afectate; în absența acestor măsuri, SRAS are potențialul de a se propaga global (Lipsitch).

În absența unui vaccin, modul cel mai eficient de control al unei noi boli virale ca SRAS, este prin întreruperea lanțului de transmisie de la persoane infectate la sănătoase; în aproape toate cazurile documentate, SRAS se răspândește prin contact aerian apropiat cu picăturile infectate de la pacienți ce strănută sau tusește (WHO, WER 20/2003).

Reducerea numărului persoanelor expuse fiecărui caz infecțios și întreruperea eventuală a lanțului de transmisie al SRAS poate fi efectuată prin 3 activități de bază: detectia cazurilor, izolarea pacienților și identificarea contactilor (WHO, WER 20/2003):

1. Detectia cazurilor are scopul de a depista cazurile de SRAS cât mai repede posibil după debutul bolii.
2. Odată cazurile identificate, următorul pas este asigurarea izolării lor prompte în facilități dotate corespunzător și tratamentu în concordanță cu procedurile stricte de control.
3. A treia activitate-munca de detectie-implică identificarea tuturor contactilor apropiați ai fiecărui caz ca și asigurarea urmăririi lor atente, incluzând controalele medicale zilnice și posibil, izolarea voluntară la domiciliu.

Aceste activitati pot împreuna limita numarul zilnic de contacti posibili ai fiecarui caz infectios, ca si al scurtarea timpului dintre debutul bolii si izolarea pacientilor, astfel reducând sansele virusului de propagare la alti pacienti (WHO WER 20/2003).

Coordonarea internationala

OMS a jucat un rol vital în controlul primei epidemii globale de SRAS. După emiterea unei alerte globale despre cazurile de pneumonie atipică severă ca urmare a rapoartelor despre cazuri la personalul medical spitalicesc din Hanoi și Hong Kong pe 12 Martie, OMS a primit rapoarte adiționale asupra mai multor noi cazuri, trei zile mai târziu OMS a emis recomandări pentru călătorii, în scopul alertării autorităților sanitare, medicilor, și a publicului călător, despre ce a fost perceput ca fiind o amenințare sanitară globală ; alerta a inclus primul aviz de urgență pentru călătoriile internaționale, lucrătorii sanitari și autoritățile medicale, prin care toți indivizii ce călătoreau în regiunile afectate erau sfătuiți de a fi atenți la apariția simptomatologiei pe o perioadă de 10 zile de la reîntoarcere (http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_03_15/en/).

Decizia s-a bazat pe 5 factori diferiți dar inerconectați (WHO, *Status of the Outbreak*):

1. Agentul cauzal și deci potențialul pentru propagarea continuă a acestei noi maladii, nu era cunoscut.
2. Focarele implicau un risc înalt pentru personalul sanitar ce îngrijea pacienții, ca și pentru membrii familiilor și alți contacti apropiați ai pacienților.
3. Multe dintre diferitele terapii antibiotice și antivirale, au fost încercate empiric și se pare că nu au avut nici un efect.
4. Cu toate că, inițial în număr mic, un important procentaj dintre pacienți (25 din 26 dintre personalul medical din Hanoi și 24 din 39 dintre personalul medical din Hong Kong) au progrese rapid către insuficiență respiratorie ce necesită terapie intensivă și cauzează o anumită mortalitate la persoanele anterior sanatoase.
5. Maladia s-a deplasat din focarul inițial din Asia, și s-a răspândit spre America de Nord și Europa.

În mai puțin de 2 săptămâni, a fost creată de către ONU o rețea internațională de laboratoare, ce a identificat noul coronavirus ca agent etiologic probabil al SRAS (vezi Capitolul 2: Virologie). La începutul lunii Aprilie, indicațiile de călătorie au devenit mai specifice. Pe 2 Aprilie, OMS a recomandat persoanelor ce călătoreau spre Hong Kong și spre Provincia Guangdong din China să își amâne călătoriile, cu excepția celor esențiale.

(http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_02/en/). Pe 23 Aprilie, OMS și-a extins recomandările pentru călătorii pentru Beijing și Provincia Shanxi din China pentru Toronto, Canada (http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_23/en/), iar pe 8 Mai pentru Tianjin, Mongolia Centrală, și Taipei din Taiwan (WHO Update 50). Alerta și eforturile globale coordonate de OMS și-au atins scopul: toate țările cu cazuri de import, cu excepția provinciilor din China, au fost capabile la:

1. detectia promptă a cazurilor
2. izolarea imediată, strictul control al infecției și
3. urmărirea energică a contactelor

fi pentru prevenirea transmisiei ulterioare, sau pentru a ține la un nivel foarte jos numărul aditional de cazuri. Modul de tratare precoce al epidemiei de SRAS, poate servi ca un bun model pentru controlul viitoarelor epidemii și pandemii. La începutul lui Iulie, toate restricțiile de călătorie au fost ridicate (WHO Update 96).

Recomandări pentru călători

Cel mai important mesaj pentru călătorii internaționali privind SRAS a fost atenționarea asupra principalelor simptome ale SRAS: febră înaltă ($>38^{\circ}\text{C}$ sau $100,4^{\circ}\text{F}$), tusea uscată, dispneea; persoanele ce au aceste simptome și care au fost prezente într-o regiune cu transmisie recentă a SRAS în ultimele 10 zile, sunt sfătuite să consulte un medic (WHO WER 14/2003). Pentru a reduce și mai mult riscul călătorilor de a propaga virusul SRAS în noi regiuni, cei care pleacă spre zone cu risc de transmisie de tip B sau C (vezi "Areas with recent local transmission", <http://www.who.int/csr/sarsareas/en/>), trebuie controlați pentru SRAS la plecare. Asemenea control implică răspunsul la 2 sau 3 întrebări și poate include și un control al temperaturii. Călătorii cu unul sau mai multe simptome sugestive pentru SRAS și care au avut un risc de expunere, sau care au febră,

sau care au facies ce sugera boala acuta, trebuie evaluati de catre personalul sanitar si pot fi sfatuiti sa-si amâne calatoria pâna dupa boala. (vezi si "Recommended procedures for prevention and management of probable cases of SARS on International Cruise Vessels", <http://www.who.int/csr/sars/travel/vessels/en/>.)

Masuri pe plan National

Focalizarea principala asupra activitatilor pentru supravegherea SRAS, în tarile fara sau cu putine cazuri de SRAS, se bazeaza pe identificarea precoce si izolarea pacientilor suspecti de SRAS. În contrast, tarile afectate de o epidemie severa de SRAS, trebuie sa procedeze la masuri imediate si uneori nepopulare, pentru a controla epidemia. Aceste masuri include, în general:

1. Crearea unui centru operativ de urgenta
2. Destinarea unuia/mai multor spitale pentru SRAS
3. Instituirea masurilor eficiente de carantina, bazate posibil pe o definitie extinsa a cazurilor (vezi mai jos)
4. Aprobarea rapida a legislatiei necesare.

În Singapore, spitalul Tan Tock Seng, al doilea ca marime din oras (1500 de paturi) si locul focarului initial, a fost inchis si desemnat a fi spital pentru SRAS. Scolile au fost inchise si toate evenimentele publice amânate indefinit ([Mukherjee](#)). Singapore si-a folosit fortele militare pentru ajutorul în identificarea contactilor si ranforsarea carantinei la domiciliu. Toate persoanele ce au fost: co-locatari, contacti: sociali, intra-spitalicesti, si ocupationali în perioada de 10 zile înainte de începutul simptomelor au fost urmariti pentru a identifica sursa infectiei; persoanele identificate ca ar fi avut contact cu un pacient cu SRAS, de la debutul simptomelor pâna la data izolarii au fost plasate în carantina la domiciliu ([WHO Update 70](#)). Alte masuri includ controlul pasagerilor la aeroporturi sau porturi maritime, impunând reguli de a nu vizita spitalele publice, si uzul unui serviciu privat special de ambulante pentru transportul tuturor cazurilor posibile la spitalul pentru SRAS ([WHO Update 70](#)). Fortele militare au fost desfasurate în ajutorul

depistării contactilor și al întăririi măsurilor de carantină. În Taiwan, eforturile Departamentului Sănătății s-au concentrat la limitarea transmisiei nosocomiale, prin desemnarea spitalelor pentru SRAS din insula. Aproximativ 100 “ambulatorii pentru febrili” au fost instalate pentru a identifica pacienții potențial bolnavi de SRAS și pentru a minimiza riscul transmisiei în departamentele de urgență. Capacitatea de îngrijire a pacienților a fost mărită prin construirea unor noi 1000 de camere cu presiune negativă. Taberele și facilitățile militare au fost folosite pentru gazduirea rezidenților în carantină, și carantina la domiciliu a fost răforsată prin camere-web. (MMWR 52; 461-6).

Legislație

Pe 24 aprilie, în Singapore, Legea Bolilor Infecțioase a fost amendată cu penalizări pentru violarea ei, după cum urmează:

1. Pentru a impune persoanelor care ar putea avea o boală infecțioasă de a se adresa pentru tratament unui centru specializat desemnat și interzice prezența lor în locurile publice;
2. Prohibirea încălării carantinei la domiciliu cu posibilitatea etichetării și urmăririi electronice și detenției forțate pentru cei ce nu o respectă;
3. Permitea carantinării zonelor contaminate și distrugerii oricărei surse de infecție suspecte. În plus, locuitorilor țării li s-a cerut să-și monitorizeze temperatura corporală și de a rămâne la domiciliu sau să ceară îngrijiri medicale dacă apar semne sau simptome sugestive de SRAS (MMWR 52: 405-11).

Această legislație obligă carantina la domiciliu pe o perioadă de 10 zile, fiind răforsată de CISCO, Agenția de Securitate din Singapore. CISCO a furnizat ordinul de carantină și a instalat camere electronice (ePIC) în camera fiecărui contact (MMWR 52: 405-11). Pedepsa pentru violarea carantinei a crescut la 5800\$ și 6 luni de închisoare.

Definitia Extinsa de Caz

Profilaxia are ca scop identificarea si izolarea tuturor persoanelor suspectate de a fi fost infectate cu virusul SRAS. Principalele criterii din definitia curenta de caz a OMS pentru suspectii de SRAS sunt: febra ($> 38^{\circ}\text{C}$) si simptomele respiratorii: tusea, dispneea, ca si o anamneza de expunere (vezi Capitolul below "Definitia de caz"); acesta definitie ar putea sa nu fie suficient de larga în cazul unei epidemii. Într-un studiu, în stadiile precoce de SRAS, principalele simptome nu sunt tusea si dispneea, ci febra, frisoanele, indispozitia, mialgiile, si, posibil, durerile abdominale si cefaleea ([Rainer](#)). Febra documentata ($> 38^{\circ}\text{C}$) nu a fost frecventa în stadiile precoce, si evidenta radiologica a modificarilor pulmonare preceda frecvent febra. Autorii au calculat ca definitia cazului de catre OMS are o sensibilitate de 26% si o valoare predictiva negativa de 85%, astfel ca definitia de caz ce s-a bazat initial pe pacientii deja spitalizati, ar putea asadar sa includa numai vârful unui "iceberg" epidemic si sa nu fie suficient de sensibila pentru evaluarea pacientilor ambulatori ([Rainer](#)); în plus este putin probabil ca pacientii ce prezinta simptome evident sugestive pentru SRAS, incluzând febra, sa fie sursa epidemiei; în contrast cazurile neidentificate de SRAS au fost , pâna acum, responsabile de majoritatea epidemiilor neasteptate. Mai multi factori contribuie la dificultatea recunoasterii cazurilor de SRAS ([MMWR 52; 461-6](#)):

- Simptomele precoce sunt nespecifice si pot fi asociate cu alte maladii mai frecvente
- Pacientii cu SRAS care sunt imunodeprimati sau au boli cronice (ex. diabet zaharat sau insuficienta renala cronica) ar putea sa nu aiba febra în perioada acuta a bolii sau atunci când au simptome atribuibile bolii de fond, întârziind diagnosticul de SRAS.
- Anumiti pacienti ar putea sa nu furnizeze informatii folositoare (ex. expunerea într-o unitate sanitara) de teama de a nu stigmatizati de colectivitatile locale sau de a determina carantinarea prietenilor sau familiilor acestora. Acesta cazuri nu ridica suspiciuni, si nu sunt izolate sau tratate dupa normele stricte de controla infectiilor, nu au restrictie la vizite si sunt frecvent transferati la alte spitale pentru terapie sau teste aditionale ([WHO Update 83](#)).

Pentru a preveni transmisia de la persoanele asimptomatice sau ușor simptomatice și/sau pacienții neidentificați ca având SRAS, a fost propus o “rețea largită” de către unele autorități naționale. Singapore și-a schimbat criteriile minime pentru izolarea inițială, prinzând fiecare persoană cu simptome ce ar putea indica SRAS pentru investigație și monitorizare, indiferent dacă persoana a fost în legătură cu un pacient SRAS sau nu (WHO Update 70). “Rețeaua largită” a inclus toate persoanele cu ușoară febră, anomalii radiologice pulmonare sau numai simptome respiratorii, ce se adresau nou createlor “secții pentru febrili” sau orice pacient cu febră, simptome respiratorii sau anomalii radiologice pulmonare care nu își găsesc o altă etiologie. Logica acestei abordări este că evoluția unui pacient către SRAS devine mai limpede după 48 de ore de monitorizare a simptomatologiei respiratorii, a temperaturii, numărului de leucocite (pentru limfopenie), și radiografiilor pulmonare (Fisher). Într-un spital din Singapore, această abordare a dus în 3 săptămâni la internarea în secțiile de izolare a 275 de persoane ce nu au îndeplinit criteriile OMS, 72 dintre aceștia au fost ulterior transferați către spitalul SRAS, nu au fost observate infecții secundare (Fisher).

Carantina

Din păcate, nu sunt așteptate într-un interval apropiat teste pentru depistarea pe scară largă a SRAS în stadiile precoce, iar introducerea precoce a procedurilor de carantină pentru SRAS trebuie deci luată în considerare de către autoritățile sanitare. Izolarea și carantinarea vor fi mai puțin eficiente odată cu creșterea numărului de cazuri. Așadar măsurile stricte implementate la debutul epidemiei previn necesitatea unor măsuri mai stricte odată cu răspândirea epidemiei (Lipsitch). În timpul lunii Martie, oficialitățile sanitare din Singapore, Hong Kong, și Canada au implementat măsuri de carantină și izolare pentru a limita propagarea epidemiei de SRAS. În Singapore, toți contactii primari ai acestor pacienți au fost plasați în carantina domiciliară, cu penalizări financiare în caz de nerespectare; li s-a cerut să apară în mod regulat în fața unor camere web instalate la domiciliul lor, și să poarte bratari electronice dacă nu pot apărea în fața camerelor (Mukherjee).

Pe 4 Aprilie, 2003, SRAs a fost adăugat listei cu boli carantinabile comunicabile și în Statele Unite. O ordonanță prezidențială a înzestrat CDC cu autoritatea legală pentru implementarea măsurilor de izolare și carantină ca o parte a măsurilor de control a

bolilor transmisibile, în caz de necesitate. Carantina nu înseamna întotdeauna internarea într-un spital sau baza militara; astfel daca pacientii au o stare generala suficient de buna astfel încât sa nu necesite internarea, ar fi mai eficienta trimiterea acestora la domiciliu, cu conditia ca ei sa-si restrângă activitatile, de maniera responsabila, pâna devin asimptomatici (Masur). CoV-SRAS poate fi transmis si în colectivitatile în carantina, existând cel puțin un raport despre transmisia CoV-SRAS în timpul carantinei (WHO WER 22/2003), deoarece amestecarea cazurilor suspecte sau probabile de SRAS în “separeuri” izolate, fiecare având 4-6 pacienti (So), este deci o procedura nepotrivita pentru a evita infectia, asadar cazurile suspecte nu trebuie “mixate”! Pacientii diagnosticati clinic cu SRAS pot fi infectati sau nu cu virusul SRAS, dar sunt la risc de a contacta infectia daca sunt grupati cu pacienti infectati (Hon 2003b).

Reducerea calatoriilor între districte

O analiza recenta a epidemiei din Hong Kong a concluzionat ca o interdictie totala asupra calatoriilor între districte ar putea avea potentialul de a reduce rata transmisiei cu 76% (Riley). Acest lucru sugereaza ca restrictiile asupra miscariilor populationale pe distante mai lungi, ar putea reprezenta o masura de control eficienta, în conditiile în care nu este posibila reducerea substantiala media duratei debut-spitalizare-de exemplu în tarile cu resurse mici, sau în cazul în care survin un numar de evenimente cu potential de super-propagare, în succesiune apropiata si capacitatea spitalelor este temporar excedata (Riley).

Carantina dupa externare

Exista putine informatii solide despre durata carantinei dupa externare. În Singapore, toti pacientii spitalizati care au fost externati dintr-un spital cu cazuri anterioare de SRAS, au fost pusi sub supraveghere telefonica pe o perioada de 21 de zile, toate cazurile probabile de SRAS internate si pacientii suspecti selectati în convalescenta ce au fost externati, au fost tinuti în carantina la domiciliu o perioada de 14 zile (MMWR 52; 405-11).

Controlul Infecțiilor în Unitățile Sanitare

Măsuri generale

Personalul spitalicesc rămâne este de baza în cadrul răspunsului global la SRAS; având un risc considerabil pentru contractarea SRAS, atunci când există oportunități pentru expuneri neprotejate. Pentru a proteja personalul sanitar și a preveni diseminarea bolii, sunt esențiale măsuri stricte de control a infecției ca și de educație publică. (Chan-Yeung).

În spitalele desemnate să trateze cazuri de SRAS, întregului personal sanitar trebuie să i se măsoare temperatura de 2 ori pe zi. (Mukherjee). În spitalele obișnuite, non-SRAS, în scopul de a minimiza contactul pacienților și de a putea face față cu volumul de muncă în creștere din spitalele SRAS, toate intervențiile chirurgicale electivă au fost amânate, și au fost închise majoritatea ambulatoriilor. Pentru a se putea proteja, personalul are nevoie de măști, mănuși și halate tip N95, când intră în contact cu toți pacienții, se fac eforturi pentru a optimiza fluxul de muncă în scopul de a minimiza numărul de personal în contact cu un pacient ca și timpul petrecut cu un pacient. Din cauza pericolului potențial ca un lucrător sanitar individual să contamineze un întreg departament de colegi, unitățile medicale au fost divizate în echipe mici ce nu au nici un contact între ele. Anumite departamente au fost mandatate ca să-și trimită o echipă acasă pentru a se asigura continuitatea asistenței medicale de urgență în caz ca o altă echipă a fost contaminată și este în carantină (Mukherjee). Alte măsuri includ: oprirea vizitelor în spital, cu excepția pacienților de la pediatrie, obstetrică, și alți pacienți selectați; pentru aceștia, vizitatorii sunt limitați la o singură persoană care trebuie să poarte mască și li se măsoară temperatura, toate celelalte vizite sunt prin video conferințe. O examinare oficială a practicilor de control a infecțiilor este în desfășurare (Mukherjee). Eventual, vor fi instituite precauții respiratorii adecvate atunci când sunt evaluați pacienții cu boli respiratorii nediferențiate, ca și membrii lor de familie, pentru a preveni introducerea SRAS în mediul spitalicesc (Booth).

Masuri protective

Infectia prin picaturi pare a fi modalitate primara de raspândire a virusului SRAS în unitatile sanitare (Seto). Într-un studiu de tip caz-control efectuat în 5 spitale din Hong Kong, cu 241 neinfectati si 13 infectati din cadrul personalului, cu expuneri documentate la 11 pacienti index, nu a fost observata nici-o infectie la 69 de lucratori sanitari care au raportat uzul mastii, manusilor si halatelor ca si spalarea mâinilor. Mastile N95 au oferit cea mai buna protectie pentru personalul medical expus, în timp ce mastile de hârtie nu au redus semnificativ riscul de infectie (Seto). Tabelul 1 arata un sumar al precautiilor ce trebuie luate pentru infectiile prin picaturi. Implementarea masurilor agresive de control a fost eficienta pentru prevenirea transmisiei SRAS (Hsu).

Tabelul 1: Precautiile pentru infectiile prin picaturi (dupa Chan-Yeung, Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report.)

-
- Pacientii trebuie sa poarte masti N-95 odata cu dezvoltarea simptomelor si vor fi plasati imediat în facilitati de izolare cu presiune negativa
 - Personalul medical trebuie sa poarte masti similare împreuna cu capeline, ochelari de protectie, halate, si manusi când îngrijesc de acesti pacienti
 - Dezinfectia zilnica si terminala trebuie sa fie amanuntita, cu spalarea atenta si dezinfectia paturilor, balustrazilor, noptierelor pacientilor, podelelor, si echipamentului cu solutie de hipoclorit (1000 ppm)
 - Pentru pacientii intubati folosirea unui sistem de suctiune închis este esential pentru a preveni surgerile de aer, si intensificare transmisiei bolii
-

Pentru informatii detaliate, vezi ghidurile CDC de mai jos

Cum virusul SRAS poate fi viabil mai multe zile în mediul înconjurator, masurile de precautie, incluzând dezinfectia riguroasa si procedurile igienice trebuie sa aduca cel mai înalt standard de protectie.

Spalarea mâinilor

Este esentiala spalarea mâinilor înainte de atingerea fetei sau ochilor

Purtarea manusilor

Autoritatea Sanitara din Canada recomanda purtarea de perechi duble de manusi în contact cu un caz suspect de SRAS. Mâinile trebuie spalate dupa scoaterea manusilor.

Mastile faciale de protectie

Masca respiratorie N95 are un nivel de eficienta al filtrarii de peste 95% pentru aerosolii particulati neuleiosi, când sunt testati entru particule de 0,3 μ m. Masca este rezistenta la fluide, de unica folosinta si poae fi purtata în chirurgie. “N” înseamna “ne-rezistent la ulei”, iar “95” se refera la eficienta filtrarii de 95%. Urmatoarele puncte trebuie reamintite ([Health Canada](#)):

- O ocluzie potrivita a mastii si fata rasa complet, ofera cea mai buna protectie pentru barbatii ce lucreaza în sectorul sanitar.
- Mastile trebuie testate pentru potrivire în concordanta cu recomandarile fabricantului, în plus masca trebuie încercata de fiecare data înainte de a fi purtata; pentru proba mastii, purtatorul trebuie sa execute o inspiratie rapida, fortata pentru a determina daca masca se muleaza pe fata.
- Pentru instructiuni asupra modului optim de uz al mastii N95 sau unui echivalent al sau, trebuie citit prospectul furnizat de fabricant, sau trebuie uramte regulile din zona în care va aflati.
- Nu exista date publicate referitoare la intervalul de timp în care masca ofera protectie purtatorului; Autoritatea Sanitara din Canada recomanda ca mastile sa fie înlocuite daca devin umede, interfera cu respiratia, sunt deteriorate sau murdarite vizibil.
- O masca care a fost expusa la un caz probabil de SRAS este considerata contaminata si trebuie înlocuita.
- La aruncarea mastii: spalarea mâinilor anterior atingerii mastii si scoaterea cu grija a mastii tinând de legaturile sale, apoi se arunca, dupa aceea se spala mâinile din nou.
- Pentru re-uzul mastii: se plaseaza într-un loc curat, uscat cum ar fi o pungă de hârtie, si nu se marcheaza masca cu pix sau marker. Numele proprietarului trebuie

scris pe exteriorul pungii de hârtie pentru a putea identifica masca; după mânguirea măștii se vor spăla mâinile; chiar și pentru medicii din comunitate este recomandabil să poarte o mască N95 atunci când consultă un pacient cu simptome respiratorii (Chan-Yeung).

Protectia aditionala

Capelinele pot reduce riscul de contaminare potențială a mâinilor personalului prin împiedicarea atingerii părului. Prin natura sa noul coronavirus este transmisibil prin contact cu membranele mucoase și conjunctiva, deci sunt necesare halate lungi, de unică folosință, rezistente la contactul cu fluidele, ochelari de protecție și aparatoare faciale de unică folosință sunt recomandate pentru personalul medical ce lucrează direct cu cazurile de SRAS (Kamming).

Dezechiparea

Dezechiparea ar putea părea mai ușoară decât este în realitate. Secvențialitatea ce trebuie urmată - manșile primele, apoi halatul, spălarea mâinilor, scoaterea aparatoarei faciale, apoi a măștii, spălarea din nou a mâinilor, etc - necesită un exercițiu prealabil. Anumii lucrători sanitari au contactat virusul SRAS deși au folosit toate precauțiile recomandate.

Situatii speciale

Pacienții ce au o progresie clinică rapidă cu tuse severă în timpul celei de-a doua săptămâni de boală trebuie considerați infectioși în mod particular. Procedurile ce pot genera aerosoli (ex. medicații nebulizate, BiPAP sau HFOV) trebuie evitate pe cât posibil. Când este necesară intubația trebuie luate măsuri pentru a reduce expunerea nesemnificativă la personalul sanitar, incluzând reducerea numărului de personal prezent ca și sedarea adecvată sau paralizia mușchilor respiratori ai pacientului pentru a reduce tusea (MMWR; 52: 433-6). Toate procedurile cu risc înalt trebuie efectuate numai de către personal cu înaltă experiență.

Sectiile de Terapie Intensiva

Un sumar al masurilor de control a infectiilor în unitatile de terapie intensiva (gruparea pacientilor critic cu SRAS într-o singura Unitate de Terapie Intensiva; transferul tuturor pacientilor pre-existenti în centre necontaminate; sectii de ATI desemnate numai pentru pacientii cu SRAS; instructiuni catre personal si vizitatori de a purta halate, manusi capeline, si masti într-o arie speciala înainte de a intra în sectie; desemnarea unor “asistente pentru control”, controale pe loc pentru a asigura purtarea corecta a mastilor; purtarea ochelarilor de protectie si a vizierelor în timpul îngrijirii directe a pacientilor, etc.) au fost publicate de catre [Li et al.](#) Uzul medicatiilor nebulizate trebuie evitat la pacientii cu SRAS ([Dwosh](#)).

Intubarea unui pacient cu SRAS

În anumite situatii cu risc înalt (ex. intubatie endotraheala, bronhoscopie, inducerea sputei), poate fi posibila transmisia aeriana rezultând în expunerea la o încarcare virala particulara. Cel mai bun sumar al masurilor ce trebuie luate pentru a minimaliza riscul pentru anestezist în timpul intubarii pacientilor cu SRAS, a fost publicat recent de [Kamming, Gardam and Chung](#) de la Toronto Western Hospital ([Kamming et al.](#)).

1. Planificare anterioara: este nevoie de numai 5 minute pentru a aplica toate precautiile de tip bariera
2. Aplica masca N25, ochelarii, încaltamintea protectoare de unica folosinta, se pune respiratorul de centura AirMate, si se va atasa tubul respirator si casca Tyvek©, apoi se aplica un halat si manusi suplimentare, tot personalul de asistenta va aplica aceleasi precautii. Daca un respirator puternic nu este la îndemâna, atunci se vor aplica mastile N95, ochelarii, capelinele de unic uz, si o aparatoare faciala de unic uz.
3. Intubatia va fi efectuata de catre cei mai experimentati anestezisti.
4. Controlul monitorizarii standard, accesului i.v., instrumentarului, medicatiei, ventilatorului si dispozitivului de suctiune.
5. Evitarea intubatiei fibro-optice cu pacientul constient, numai pentru indicatiile specifice. Anestezicul local atomizat va aerosoliza virusul.
6. Planifica anestezia pentru inductie rapida secventializata (RSI) si asigura un asistent priceput pentru a efectua presiunea cricoidiana. RSI ar putea avea nevoie de modificari daca pacientul a avut un gradient A foarte înalt, fiind incapabil de a tolera apneea pentru 30 de secunde, sau are vreo contr-indicatie la succinil-colina. Daca se anticipeaza ventilatia manuala, trebuie aplicate volume tidal mici.
7. 5 minute de preoxigenare cu oxygen 100% si RSI pentru a evita ventilatia manuala a pulmonilor pacientului si aerosolizarea potentiala a virusului din caile respiratorii. Asigurarea unei eficacitati înalte a filtrului hidrofobic interpus între masca faciala si circuitul de ventilare sau între masca faciala si punga Laerdal
8. Intubeaza si confirma pozitia corecta a tubului traheal.
9. Instituie ventilatia mecanica si stabilizeaza pacientul. Toate echipamentele de respiratie vor fi închise în pungi de plastic cu dublu fermoar, si îndepartate pentru decontaminare si dezinfectie.
10. Asistentul trebuie sa spele casca Tyvek cu dezinfectant (accelerated hydrogen peroxide este cel mai eficient) dupa eliminarea presiunii atmosferice negative. Îmbracamintea protectiva este apoi scoasa fiind foarte atenti la auto-contaminare. Manusile exterioare sunt folosite pentru a scoate halatul extern si încaltamintea protectoare, apoi manusile exterioare sunt aruncate si cu cele interioare se scoate casca protectoare dezinfectata, si halatul interior. Manusile interioare sunt apoi aruncate. Casca protectoare este aruncata si tubulatura AirMate este pasteurizata si pachetul de la centura spalata cu dezinfectant. Masca N95 si ochelarii sunt scosi numai dupa iesirea din camera.
11. Dupa scoaterea echipamentului protector , se va evita atingerea parului sau fetei înainte de spalarea mâinilor.

Anestezia

Ca specialisti în managementul cailor aeriene, anesteziștii sunt expusi de rutina la secrețiile respiratorii ale pacienților, și sunt la înalt risc de contactarea a SRAS de la pacienții infectați (Kamming).

Orice pacient cunoscut sau suspectat de SRAS, trebuie privit ca având un risc ultra-major și anestezistul care îl asista trebuie să poarte o mască N95, ochelari de protecție, aparatoare faciale, halite duble, manși duble, și pantofi de protecție. Scoaterea și aruncarea acestor biece fără auto-contaminare este esențială. Folosirea unui respirator puternic de către anestezist și asistent este puternic recomandată pentru procedurile ce prezintă risc înalt de generare a aerosolilor la pacienții suspectați de SRAS (Kamming).

Triajul

Identificarea persoanelor care ar putea fi la risc de SRAS la sosirea într-o facilități medicală sau birou este dificilă și necesită schimbări în modul în care sunt conduse evaluările medicale. Ghidurile provizorii revizuite pentru triajul recomandă ca tuturor pacienților din ambulator să fie controlată prompt temperatura, simptomele respiratorii, istoricul călătoriilor recente, și contactul apropiat cu un pacient suspectat de SRAS:

Updated Interim Domestic Guidelines for Triage and Disposition of Patients Who May Have Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Guidance on triage screening to facilitate the identification of patients who may have SARS in the ambulatory setting:

http://www.cdc.gov/ncidod/sars/triage_interim_guidance.htm

Surse Internet

Practicienii epidemiologi, clinicienii ce trateaza cazuri de SRAS, si persoanele ce au putut avea contact cu persoanele suspectate de SRAS, ar trebui sa consulte frecvent cartea CDC "SARS Infection Control and Exposure Management guidelines", (<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/ic.htm>):

- Updated Interim Domestic Infection Control Guidance in the Healthcare and Community Setting for Patients with Suspected SARS Precautii sunt recomandate pâna ce epidemiologia bolii va fi mai bine înțeleasa (vezi detaliile de mai jos); <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/infectioncontrol.htm>
- Interim Domestic Guidance on the Use of Respirators to Prevent Transmission of SARS; <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/respirators.htm>
- Infection Control Precautions for Aerosol-Generating Procedures on Patients who have Suspected SARS; <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm>

Precautii speciale pentru procedurile cum sunt: tratamentul prin medicatie aerosilizata (ex albuterol), inductia diagnostica a sputei, bronhoscopie, aspirarea cailor aeriene si intubatia endotraheala.

- Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with SARS; <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/sarslabguide.htm>

Vezi, de asemenea, articolul "Infection Control Guidance for Handling of Human Remains of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Decedents" publicat de Health Canada at <http://SARSReference.com/link.php?id=17>

CDC: Updated Interim Domestic Infection Control Guidance in the Health-Care and Community Setting for Patients with Suspected SARS,

Revizuit pe 1 Mai 2003

Pentru revizuri regulate cauta:

<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/infectioncontrol.htm>

Pentru orice contact cu un pacient suspect de SRAS, este necesara o igiena atenta a mâinilor, incluzând spalarea mâinilor cu apa si sapun; daca mâinile nu sunt murdarite vizibil, se pot folosi servete alcoolizate ca alternativa la spalarea mâinilor.

Pentru mai multe informatii privind igiena mâinilor vezi: www.cdc.gov/handhygiene

Pentru institutiile cu paturi:

Daca un caz suspect de SRAS este internat în spital, personalu de epidemiologie trebuie notificat imediat. Masurile de control ale infectiei pentru pacientii internati (www.cdc.gov/ncidod/hip/isolat/isolat.htm) trebuie sa includa:

- Precautiile standard (de ex. igiena mâinilor); în aditie la precautiile standard de rutina, personalul medical trebuie sa poarte protectie oculara pentru toate contactele cu pacientii
- Precautii de contact (de ex. uzul halatelor si manusilor) pentru contactul cu pacientii sau mediul lor)
- Precautii de contact aerian (ex. o camera de izolare cu presiune negativa comparativa cu mediul înconjurator si mastii/respirator N-95 disponibil pentru persoanele ce intra în camera).

Daca precautiile de contact nu pot fi implementate corespunzator, pacientii trebuie sa fie plasati într-o camera privata, si toate persoanele ce intra în camera ar trebui sa poarte masti N-95. Acolo unde este posibil, trebuie efectuat un “test de mulare” calitativ pentru mastile N-95; informatii detaliate asupra acestui test pot fi accesate pe <http://SARSReference.com/link.php?id=4>. Daca mastile respiratorii N-95 nu sunt disponibile pentru personalul sanitar, atunci trebuie purtate masti chirurgicale. Indiferent de valabilitatea facilitatilor pentru precautii asupra transmiterii aeriene, trebuie implementate precautiile standard si de contact pentru toti pacientii suspecti de SRAS.

Pentru serviciul ambulator:

Persoanele ce se adreseaza medicului pentru o infectie respiratorie acuta, trebuie întrebate despre posibila expunere la persoane cu SRAS, sau care au calatorit recent în regiuni afectate de SRAS, si daca este suspectata aceasta maladie, se va oferi si plasa o masca chirurgicala care sa acopere cavitatile nazale si bucale ale pacientului, daca acest lucru nu poate fi efectuat pacientul trebuie sa fie rugat sa își acopere cacitatea bucala cu o batista

de unica folosinta, atunci când tuseste, vorbește sau stranută. Separarea pacientului de alții în aria de primire trebuie efectuată cât mai repede posibil, preferabil într-o camera privată cu presiune negativă comparativ cu zonele înconjurătoare. Întreg personalul medical trebuie să poarte măști-respiratoare N-95 atunci când îngrijesc pacienți suspecți de SRAS. În plus, personalul sanitar trebuie să se conducă după precauții standard (de ex. igiena mâinilor), precauții de contact (ex. folosirea halatelor și manșilor pentru contactul cu pacientul sau cu mediul înconjurător al acestuia) și purtarea de protecție oculară la orice contact cu pacientul. Pentru mai multe informații vezi ghidurile de triaj (http://www.cdc.gov/ncidod/sars/triage_interim_guidance.htm).

Pentru domiciliu sau reședință:

Este indicată plasarea unei măști chirurgicale la nivelul facial al pacienților suspecți de SRAS, pe timpul contactului domiciliu cu ceilalți co-locatari, dacă acest lucru nu poate fi realizat, este prudent pentru co-locatari să poartă ei înșiși măști chirurgicale când sunt în contact apropiat cu pacientul; acestora trebuie să li se reamintească nevoia de igienă a mâinilor, incluzând spălarea cu apă și săpun, dacă mâinile nu sunt murdărite vizibil, poate fi folosit un spălator de mâini alcoolizat, ca o alternativă la spălarea mâinilor. Pentru mai multe informații, vezi [household guidelines](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/icclosecontacts.htm), <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/icclosecontacts.htm>.

Definiția de caz pentru for suspectiunea de SRAS

Personalul medical trebuie să aplice precauțiile potrivite pentru controlul infecției la toți contactii cu pacienții suspecți de SRAS. Definiția de caz pentru suspectiune de SRAS este un subiect în modificare, în mod special în ceea ce privește istoricul călătoriilor atunci când transmitia este raportată în alte zone geografice; cea mai uzitată definiție poate fi accesată la [Severe Acute Respiratory Syndrome \(SARS\) case definition web page](http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm), <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm>.

Informații suplimentare

O prezentare "power point" ce sumarizează intervențiile sanitare a fost recent prezentată la reuniunea OMS de la Kuala Lumpur: "Severe Acute Respiratory Syndrome: Response from Hong", by Yeoh EK: <http://SARSReference.com/link.php?id=14>

Controlul infectiei la co-locatari

Personalul sanitar trebuie sa aiba un grad înalt de suspiciune, daca ei sau unul dintre membrii familiei lor dezvoltă febra sau simptomatologie sugestiva pentru SRAS, trebuie sa se prezinte ei însisi la spital, mai degrabă decât a se auto-trata la domiciliu creind astfel un risc pentru familiile lor (Chan-Yeung).

Pentru a preveni transmisia secundara, contactii apropiati ai pacientilor cu SRAS, trebuie sa fie vigilenți asupra febrei și simptomelor respiratorii, dacă apar asemenea simptome, persoanele expuse trebuie sa evite contactul cu alții, sa se adreseze imediat la medic, si sa puna în practica precautiile pentru controlul infectiilor ce sunt recomandate pentru pacientii SRAS. Co-locatarii și alti contacti apropiati ai pacientilor de SRAS trebuie monitorizati activ de către departamentul local de sanatate publica.

A se consulta frecventele linii directoare ale CDC's "SARS Infection Control and Exposure Management", <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/ic.htm>:

- Interim Guidance on Infection Control Precautions for Patients with Suspected SARS and Close Contacts in Households (vezi mai jos), <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/ic-closecontacts.htm>
- Interim Domestic Guidance on Persons Who May Have Been Exposed to Patients with Suspected SARS, <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/exposuremanagement.htm>
- Interim Domestic Guidance for Management of Exposures to SARS for Health-Care and Other Institutional Settings, <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/exposureguidance.htm>

Contactii cazurilor diagnosticate definitiv trebuie sa se izoleze pe toata durata perioadei de incubatie. După contactul cu pacientii cu simptome respiratorii, este necesara igiena atenta a mâinilor, incluzând spalarea cu apa și sapun.

CDC: Interim Guidance on Infection Control Precautions for Patients with Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Close Contacts in Households

Revazut pe 29 Aprilie 2003

Revizuri regulate la : <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/ic-closecontacts.htm>

Pacientii cu SRAS reprezinta un risc de transmisie pentru contactii domiciliari și personalul medical aflat în contact apropiat. Perioada temporala după debutul

simptomelor în care pacientul cu SRAS poate fi contagios pentru ceilalți este necunoscută. Sunt recomandate următoarele măsuri de protecție pentru cazurile suspecte de SRAS în case și sedii rezidențiale. Aceste recomandări sunt bazate pe experiența la zi din Statele Unite și pot fi revizuite pe măsura ce apar mai multe informații.

1. Pacienții cu SRAS trebuie să-și limiteze contactele din afara casei și nu trebuie să meargă la serviciu, școală, grădiniță, sau alte locuri publice o perioadă de până la 10 zile după rezoluția febrei, în ciuda faptului că simptomele respiratorii sunt absente sau în remisiune. În această perioadă, trebuie aplicate precauțiile privind controlul infecției, așa cum sunt descrise mai jos, pentru a minimaliza potențialul de transmisie.
2. Toți co-locatarii unui pacient cu SRAS, trebuie să urmeze atent recomandările de igienă manuală (ex. spălarea frecventă a mâinilor, sau uzul servetelor alcoolizate) în mod special după contactul cu fluidele corpului (de ex. secrețiile respiratorii, urină, sau fecalele), a se vedea "Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings" at <http://www.cdc.gov/handhygiene/> pentru mai multe detalii privind igiena mâinilor.
3. Uzul manusilor de unică folosință va fi luat în considerare pentru oricare contact direct cu fluidele corporale ale unui pacient cu SRAS. Totuși, manusile nu pot înlocui igiena corectă a mâinilor. Imediat după activitățile ce implică contactul cu fluidele corporale, manusile trebuie scoase și aruncate, și mâinile trebuie spălate. Manusile nu trebuie spălate sau refolosite.
4. Fiecare pacient cu SRAS trebuie avizat să își acopere cavitatea bucală și nazală cu o batistă atunci când tusește sau strănută. Dacă este posibil, pacienții cu SRAS trebuie să poarte o mască chirurgicală în timpul contactului apropiat cu persoane neinfectate, pentru a preveni răspândirea picăturilor infectioase; atunci când acest lucru nu este posibil, co-locatarii trebuie să poarte măști chirurgicale când sunt în contact apropiat cu pacientul.
5. Va fi evitată folosirea în comun a tacâmurilor, servetelor, și asternuturilor cu pacienții de SRAS, deși asemenea obiecte pot fi folosite de către alții după spălarea de rutină (ex. spălarea cu apă fierbinte și săpun). Pentru suprafețele contaminate de fluidele corporale ale pacienților cu SRAS, se poate folosi un detergent casnic, conform instrucțiunilor fabricantului; purtate în timpul acestei activități trebuie purtate măști.
6. Reziduurile menajere murdărite cu fluidele corporale ale pacienților cu SRAS, incluzând batisțele și măștile chirurgicale, pot fi aruncate precum deșeurile normale.

7. Co-locatarii si alti contacti apropiati ai pacientilor cu SRAS, trebuie monitorizati activ de catre departamentul sanitary local.
8. Co-locatarii si alti contacti apropiati ai pacientilor cu SRAS, trebuie sa fie vigilenți privind aparitia febrei sau simptomelor respiratorii si, daca acestea se produc trebuie sa se adreseze medicului. Inaintea evaluarii, lucratorii sanitari trebuie informai ca pacientul este un contact apropiat al unui caz de SRAS, pentru a se pute lua masuri de prevenire a transmisiei intraspitalicești. Co-locatarii sau alti contacti apropiati cu simptome de SRAS, trebuie sa urmeze aceleasi precautii recomandate pacientilor cu SRAS
9. În timp ce lipseste febra sau simptomele respiratorii, co-locatarii si alti contacti apropiati ai pacientilor cu SRAS, nu trebuie sa-si limiteze activitatile extra-domiciliare.

Conexiuni apropiate:

SARS Information for Patients and Their Close Contacts,

<http://www.cdc.gov/ncidod/sars/closecontacts.htm>

Transmisia posibila de la animale

Co-V SRAS a fost identificat la 3 specii animale, achizitionate dintr-o piata din Sudul Chinei (civeta mascata, si câinele-raton, nevestuica chinezasca). Ca o masura de precautie cei care pute intra în contact cu aceste specii sau cu produsele lor, inclusiv cu fluidele corporale si excretiile, trebuie sa fie avertizati de posibilele riscuri sanitare, în special în timpul contactului apropiat cum ar fi mânuirea, taierea si posibil, procesarea si consumul carni (WHO Update 64).

Dupa epidemie

Atunci când s-a crezut ca epidemia de la Toronto era pe sfârșite, un caz nedagnosticat de la North York General Hospital a dus la un focar secundar printre ceilalti pacienti, membrii de familie si personal sanitar. Masurile de control a infectiei au fost ridicate prea repede: în perioada de început si mijlocie a lunii Mai, conformându-se directivelor provinciale pentru controlul SRAS, spitalele si-au întrerupt precautiile extinse privind SRAS (ex. precautiile la contactul de rutina cu uzul mastii N95 sau unui echivalent) pentru pacientii non-SRAS fara simptomatologie respiratorie, în toate zonele spitalului cu exceptia departamentului de urgenta si a sectiei de terapie intensiva (ICU), în plus membrii personalului nu au mai fost obligati sa poarte masti sau respiratoare de rutina prin tot spitalul, sau sa pastreze o anumita distanta unul fata de altul în timpul servirii mesei. În spitalul unde s-a produs al doilea focar schimbarile de atitudine epidemiologica s-au produs din 8 Mai, micșorându-se numarul vizitatorilor ce pot veni pentru o perioada de 4 ore la o singura persoana, dar numarul de pacienti ce pot fi vizitati a crescut ([MMWR; 52:547-50](#)).

Mentierea unui nivel înalt de suspiciune pentru SRAS din partea furnizorilor de servicii sanitare si al personalului epidemiologic, este asadra esential, mai ales dupa un declin al numarului de cazuri raportate. Prevenirea infectiilor SRAS asociate trebuie sa implice personalul sanitar, pacientii, vizitatorii si comunitatea ([MMWR; 52:547-50](#)).

Concluzii

Una dintre cele mai importante lectii învățate până în prezent este puterea decisivă a voinței politice la nivel înalt pentru a controla o epidemie chiar și când mijloacele de control sofisticate lipsesc. SRAS a fost “îmblânzit” de aplicarea silitoare și intransigente la scară globală - a măsurilor seculare de control epidemiologic: izolarea, depistarea și urmărirea contactilor, carantina și restricțiile de călătorie. Alte măsuri eficiente includ: desemnarea spitalelor ce au îngrijit numai cazuri de SRAS, în vederea minimalizării riscului de răspândire a maladiei la alte spitale, campaniile mass-media pentru educarea publicului, și încurajarea promptei raportări a simptomelor, și stabilirea ambulatoriilor clinice de febră, pentru a micșora presiunea asupra camerelor de urgență, care au fost, de asemenea, punctul de plecare pentru multe noi infecții. Controlul la aeroporturi și la alte puncte de graniță, ca și controalele amănunțite ale febrei la grupuri selectate de populație, au fost de asemenea, eficiente ([WHO Update 83](#)).

Toate aceste măsuri au contribuit la prompta detectie și izolare a noilor surse de infecție - un pas cheie pentru a întrerupe lanțul transmisiei. Ținând seama de importanța atitudinilor și acțiunilor suportive publice, una dintre cele mai importante mijloace de control al SRAs a fost termometrul ([WHO Update 83](#)).

Referinte bibliografice:

1. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. JAMA 2003; 289:2801-9. Publicat online pe 4 Iunie. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/289/21/2801>
2. CDC. Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:226-228. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5211a5.htm>
3. CDC. Update: Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome-Worldwide, 2003. MMWR 2003;52:241-248. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a1.htm>
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
5. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>
6. CDC. Update: Severe Acute Respiratory Syndrome - Toronto, Canada, 2003. MMWR 2003; 52: 547-50. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5223a4.htm>
7. CDC. Infection Control Precautions for Aerosol-Generating Procedures on Patients who have Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 20 Martie, 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/aerosolinfectioncontrol.htm> (accesat pe 3 Mai, 2003).
8. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: prezentare de caz. BMJ 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
9. 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. <http://SARSReference.com/lit.php?id=11560274>
10. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003; 361. Publicat online 7 Mai, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>

11. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348:1967-76. Publicat online 10 Apr, 2003 <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030747v2.pdf>
12. Dwosh HA, Hong H, Austgarden D, Herman S, Schabas R. Identification and containment of an outbreak of SARS in a community hospital. *CMAJ* 2003; 168. Publicat online pe 25 Aprilie, 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=2>
13. Fisher DA, Chew M, Lim YT, Tambyah PA. Preventing local transmission of SARS: lessons from Singapore. *MJA* 2003; Publicat online pe 19 Mai 2003. http://www.mja.com.au/public/rop/fis10245_fm.pdf
14. Government of Hong Kong Special Administrative Region, 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 (accesat pe 30Aprilie).
15. Health Canada. Infection Control Guidance for Respirators (Masks) worn by Health Care Workers. Accesat pe 3 Iulie. <http://SARSReference.com/link.php?id=13>
16. Health Canada. Infection Control Guidance for Handling of Human Remains of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Decedents. Accesat pe 3 Iulie. <http://SARSReference.com/link.php?id=17>
17. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Publicat online pe 29 Aprilie , 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>
18. Hon K, Li AM, Cheng F, Leung TF, NG PC. Personal view of SARS: confusing definition, confusing diagnoses. *Lancet* 2003b; 361: 1984-5.
19. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
20. Kamming D, Gardam M, Chung F. Anaesthesia and SARS. *Br J Anaest* 2003; 90: 715-8.
21. Masur H, Emanuel E, Lane HC. Severe acute respiratory syndrome—proving care in the face of uncertainty. *JAMA* 2003; 289:2861-3. Publicat online pe 6 Mai, 2003.

22. Mukherjee RK, Back MF, Lu JJ, Shakespeare TP, Wynne CJ. Hiding in the Bunker: Challenges for a radiation oncology department operating in the Severe Acute Respiratory Syndrome outbreak. *Australasian Radiology* 2003; 47: 143–5.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12780442>
23. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
24. Li T, Buckley TA, Yap F, Sung J, Joynt GM. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet* 2003; 361. <http://SARSReference.com/link.php?id=6>
25. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, et al. Transmission Dynamics and Control of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science* 2003; 300:1966-70. Published online pe 23 Mai, 2003. <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1966>
26. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* [publicat online pe 8 Apr 2003]. Disponibil la: <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf> (accesat pe 24 April, 2003).
27. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Prospective study of the clinical progression and viral load of SARS associated coronavirus pneumonia in a community outbreak. *Lancet* 2003. <http://www.who.int/csr/sars/prospectivestudy/en/index.html>
28. 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.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
29. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354–8. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1354>
30. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission Dynamics of the Etiological Agent of SARS in Hong Kong: Impact of Public Health Interventions. *Science* 2003; 300: 1961-6. Publicat online pe 23 Mai, 2003.
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/300/5627/1961>

31. Seto WH, Tsang D, Yung R, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: 1519–20. <http://SARSReference.com/link.php?id=1>
32. So L, Lau A, Yam L, Cheung T, Poon E, Yung R, Yuen K. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361:1615-6. <http://SARSReference.com/link.php?id=12>
33. WHO. First data on stability and resistance of SARS coronavirus compiled by members of WHO laboratory network. May 4, 2003. <http://SARSReference.com/link.php?id=5> (acesat pe 4 Mai)
34. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS): Status of the outbreak and lessons for the immediate future. Geneva, 20 Mai 2003. http://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf
35. WHO, WER 20/2003. SARS Outbreak in the Philippines. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 189-192. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7820.pdf>
36. WHO, WER 22/2003. SARS Outbreak in the Philippines. *Weekly Epidemiological Record* 2003; 78: 189-192. <http://www.who.int/wer/pdf/2003/wer7822.pdf>
37. WHO Update 50. WHO extends its SARS-related travel advice to Tianjin, Inner Mongolia and Taipei in China. http://www.who.int/entity/csr/sars/archive/2003_05_08/en
38. WHO Update 64. Situation in Toronto, detection of SARS-like virus in wild animals. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_05_23b/en
39. WHO Update 70. Singapore removed from list of areas with local SARS transmission. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_05_30a/en
40. WHO Update 83. One hundred days into the outbreak. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_18/en
41. WHO Update 96. Update 96 - Taiwan, China: SARS transmission interrupted in last outbreak area. http://www.who.int/csr/don/2003_07_05/en/
42. Yeoh E-k. National response to SARS: Peoples Republic of China. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 Iunie, 2003. Kuala Lumpur.

Capitolul 6: Definitia de caz

Definitia de caz a OMS

Cazul suspect de SRAS este definit de OMS, ca maladia ce apare la o persoana cu febra documentata (temperatura $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$), cu simptome de cai respiratorii inferioare si contactul cu o persoana ce se presupune ca ar avea SRAS, sau un istoric de calatorie într-o regiune geografica unde a fost documentata transmisia bolii. Un caz suspect cu: 1) pneumonie documentata radiologic, 2) sindrom de detresa respiratorie acutasau 3) o boala respiratoire inexplicabila cauzatoare de deces, cu aspect anatomopatologic de ARDS fara o cauza identificabila este cosiderat un caz probabil. Definitia OMS este disponibila la: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>.

Se recomanda clinicienilor de a nu diminua categoria de definitie de caz, când înca se asteapta rezultatele de laborator sau pe baza rezultatelor negative. Vezi "Use of laboratory methods for SARS diagnosis", <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/>

Cazul suspect

1. O persoana ce se prezinta dupa 1 Noiembrie 2003 cu un istoric de:
 - febra ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$)

SI

- tuse sau dispnee

SI una sau mai multe din urmatoarele expuneri cu 10 zile anterior debutului simptomelor:

- contact apropiat² cu o persoana care constituie un caz probabil sau suspect de SRAS
 - istoric de calatorie într-o zona cu transmisie locala recenta de SRAS(<http://www.who.int/entity/csr/sarsareas/en>)
 - rezident într-o zona cu transmisie locala recenta de SRAS
2. O persoana cu o boala respiratorie acuta inexplicabila ce i-a cauzat decesul dupa 1 Noiembrie 2002¹, dar la care nu a fost efectuata autopsia.

SI una sau mai multe dintre urmatoarele expuneri cu 10 zile înainte de debutul simptomatologiei:

- Contact apropiat² cu o persoana ce reprezinta un caz suspect sau probabil de SRAS
- Istoric de calatorie într-o zona cu transmisie locala recenta de SRAS
- Rezident într-o zona cu transmisie locala recenta de SRAS

1 Perioada de supraveghere începe la 1 Noiembrie 2002 pentru a prinde cazurile de neumonie atipica din China, în prezent recunoscute drept SRAS. Transmisia internationala a SRAS a fost prima data raportata în Martie 2003, pentru cazurile cu debut în Februarie 2003.

2 Contact apropiat: persoana care a îngrijit, trait în proximitatea, sau a avut contact direct cu secretiile respiratorii sau fluidele biologice ale unui caz suspect sau probabil de SRAS.

Cazul probabil

1. Un caz suspect cu evidenta radiologica (radiografie) de leziuni infiltrative sugerând pneumonia sau sindromul de detresa respiratorie (RDS)
2. Un caz suspect de SRAS care este pozitiv pentru CoV-SRAS prin unul sau mai multe teste. Vezi : "Use of laboratory methods for SARS diagnosis", <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/>
3. Un caz suspect cu aspect anatomopatologic de RDS fara o cauza identificabila.

Criterii de excludere

Un caz trebuie infirmat daca un diagnostic alternativ poate explica în totalitate maladia de care sufera.

Reclasificarea cazurilor

SRAS este în mod curent un diagnostic de excludere, statusul unui caz raportat se poate schimba de-a lungul timpului. Un pacient trebuie totdeauna tratat după evidența clinică, indiferent de statusul cazului.

- Un caz clasificat inițial drept suspect sau probabil, pentru care un diagnostic alternativ ulterior poate explica boala, trebuie “clasat pentru SRAS” după luarea atentei în considerare a posibilității de co-infecție.
- Un caz suspect care după investigații, îndeplinește criteriile definiției de caz probabil, trebuie clasificat drept “probabil”
- Un caz suspect cu radiografie pulmonară normală, trebuie tratat după aprecierea clinică și monitorizat timp de 7 zile; acele cazuri pentru care remisiunea este inadecvată trebuie re-evaluate radiologic (CXR).
- Un caz suspect în care remisiunea este inadecvată, dar a cărui boală nu poate fi explicată în întregime printr-un diagnostic alternativ, trebuie să rămână încadrat ca “suspect”
- Un caz suspect care decedează, și pentru care nu s-a efectuat autopsia, trebuie să rămână clasificat drept “suspect”. Oricum, dacă acest caz este identificat ca făcând parte dintr-un lanț de transmisie a SRAS, cazul trebuie clasificat ca “probabil”
- Dacă este efectuată autopsia și nu există o evidență patologică de RDS, cazul trebuie “clasat pentru SRAS”.

Definiția de caz a CDC

Centrul pentru Controlul Maladiilor și Prevenție a adăugat criteriile de laborator pentru evidențierea infecției cu CoV-SRAS, la definiția provizorie a SRAS; uzând de noile criterii de laborator,, un caz SRAS este confirmat de laborator dacă este îndeplinit unul dintre următoarele criterii:

- Detectarea anticorpilor CoV-SRAS prin fluorescența indirectă (IFA) sau enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
- Izolarea CoV-SRAS în culturi tisulare.
- Detectarea ARN-ului CoV-SRAS prin RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction), ce trebuie confirmat printr-un al doilea test PCR

Rezultatele de laborator negative pentru PCR, culturi virale, sau teste serologice, obținute într-o perioadă inițială de 21 de zile de la debutul bolii nu exclud infecția cu coronavirusuri. În aceste cazuri, pentru a evidenția infecția, este necesar un nou test serologic al unui specimen obținut după trecerea acestei perioade.

"Updated Interim Surveillance Case Definition for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)", publicat în 6 Iunie, 2003, este disponibil pe Internet la <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm>

Capitolul 7: Teste de Diagnostic

Wolfgang Preiser, Christian Drosten

Introducere

În ciuda progresului initial în descoperirea agentului cauzal (vezi Capitolul 2-Virologie), și dezvoltarea precoce a testelor de diagnostic, progresele ulterioare în stabilirea unor teste de laborator pentru SRAS, au fost mai lente decât se aștepta initial. În timp ce teste moleculare variate (bazate pe PCR) au fost dezvoltate de diverse echipe de cercetători de pe mapamond, și deși un astfel de test este valabil comercial, rezultatele acestor teste nu trebuie încă folosite pentru a elimina suspiciunea clinică de SRAS, după recomandările curente ale OMS. Lipsa în continuare de teste rapide de laborator, în sprijinul diagnosticului de caz suspect de SRAS, face din acesta un domeniu prioritar pentru eforturi de cercetare ulterioară ([WHO, Update 71](#)).

În multe boli virale, eliminarea virusului este cea mai importantă în timpul fazei precoce simptomatice, de ex. în timpul și imediat după debutul simptomelor, din nefericire, excreția virusului este comparativ mai mică în timpul fazei inițiale a SRAS- având un vârf în specișenele respiratorii și în scaun în jur de 10 zile după debutul clinic al bolii. Pentru a efectua un diagnostic precoce, este esențial necesar de a folosi teste cu înaltă sensibilitate, capabile să detecteze nivelele mici ale genomului viral prezente în cursul primelor zile de boală. Deoarece, testele valabile în prezent nu sunt în general capabile de a detecta cantitățile mici de CoV-SRAS eliminat initial, ele nu joacă încă un rol în terapia pacientului și controlul cazurilor, astfel ca pacienții SRAS pot fi capabili de a infecta pe ceilalți în timpul fazei inițiale, și deci este nevoie de a fi detectați cu o bună fiabilitate și izolați rapid ([WHO, Update 71](#)). Rezultatele primelor teste clinice asupra SRAS sunt disponibile în prezent și capabile de a pune în lumină utilitatea diverselor teste asupra diverselor mostre biologice de la pacienți la diverse momente temporale. Într-o serie, seroconversia IgG a fost documentată la 93% dintre pacienți pe o perioadă de 20 de zile de la debut, aproape 50% dintre pacienți au prezentat seroconversie în jur de 15 zile după

debutul simptomelor (Peiris); în același studiu CoV-SRAS a fost detectat în aspiratele nazofaringiene, prin RT-PCR la 20 de pacienți (32%) la prezentarea inițială (în medie 3,2 zile după debutul bolii) și la 68% în ziua a 14-a (Peiris), cuantificarea a relevat că încărcarea virală a avut un vârf în ziua a 10-a cu o valoare geometrică medie de $1,9 \cdot 10^7$ copii/ml, comparată cu $2,3 \cdot 10^5$ copii/ml, și $9,8 \cdot 10^4$ copii/ml în ziua a 5-a și respectiv a 15-a (Peiris).

De altfel, ARN-ul viral a fost detectat în 97% din mostrele de fecale colectate tardiv în decursul bolii (în medie la 14,2 zile după debut), în mod similar ARN-ul viral a fost detectat în 42% din mostrele de urină colectate la o medie de 15,2 zile după debutul simptomelor (Peiris).

Autorii au concluzionat astfel că deși detectia ARN-ului viral în aspiratul nazofaringian are o sensibilitate de 32% la prezentarea la medic, testarea mostrelor multiple din secrețiile nazofaringiene și de fecale este capabilă să mărească valoarea predictivă a testelor RT-PCR (Peiris).

Teste de laborator

Datorită eforturilor rețelei internaționale multi-centrice de laboratoare coordonate de OMS în vederea testării SRAS, testele pentru noul coronavirus au fost dezvoltate cu o viteză fără precedent (SARS: Laboratory diagnostic tests – 29 April 2003;

<http://www.who.int/csr/sars/diagnostictests/en/>). Probele de la cazurile suspecte și probabile de SRAS au fost testate pentru CoV-SRAS de o perioadă de timp în mai multe țări ce includ: Canada, Franța, Germania, regiunea Administrativă Specială Hong Kong, Italia, Japonia, Olanda, Singapore, Marea Britanie și Statele Unite ale Americii. Totuși, până la ce vor deveni disponibili reactanți standardizați și metodele vor avea o testare practică adecvată, diagnosticul de SRAS se va baza pe epidemiologie și clinică. Definiția revizuită de caz din 1 Mai 2003 (vezi <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>) include pentru prima dată rezultatele de laborator: un caz suspect de SRAS care este pozitiv pentru CoV-SRAS prin unul sau mai multe teste, trebuie reclasificat drept caz probabil. În prezent nu sunt criterii definite pentru ca rezultatele testelor pentru CoV-

SRAS sa confirme sau sa infirme diagnosticul de SRAS. Rezultatele pozitive de laborator pentru alte microorganisme capabile sa produca pneumonie atipica cum sunt: *Legionella pneumophila*, virusurile gripale si paragripale, , *Mycoplasma pneumoniae* etc., pot servi drept criterii de excludere: conform definitiei de caz, un diagnostic de SRAS trebuie exclus daca un diagnostic alternative poate explica în întregime maladia, oricum posibilitatea infectiei duale nu trebuie exclusa complet.

Teste moleculare

ARN-ul specific CoV-SRAS poate fi detectat în specimene clinice variate, cum sunt: sânge, fecale, secretii respiratorii sau tesuturi corporale, prin polymerase chain reaction (PCR). Un numar de protocoale PCR au fost puse la punct de catre membrii retelei de laboratoare ale OMS si sunt disponibile pe site-ul OMS (<http://www.who.int/csr/sars/primers/en/>). De altfel, un kit de testare bazat pe RT-PCR al 5'-nucleazei ce contine primeri ca si teste de control pozitive si negative a fost pus la punct de catre Institutul Bernhard Nocht (<http://www.bni-hamburg.de/>; Drosten et al.), fiind disponibil comercial (<http://www.artus-biotech.de>). Un preparat inactivat standard este de asemenea utilizabil în scopuri diagnostice prin European Network for Imported Viral Infections (ENIVD; <http://www.enivd.de>). ENVID prepara de asemenea o schema de evaluare internationala a calitatii privind testele pentru CoV-SRAS. În ciuda sensibilitatii uneori înalte, testele PCR existente în prezent, nu pot exclude, cu certitudine, prezenta virusului SRAS la pacienti (Peiris, McIntosh, Poon), pe de alta parte contaminarea probelor în laboratoare poate duce la rezultate fals pozitive ; asadar au fost emise de OMS ghiduri riguroase în privinta controlului de calitate si a testelor de confirmare (<http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/>). Un rezultat pozitiv valid al PCR indica faptul ca în proba respectiva, exista material genetic aparținând CoV-SRAS, neînsemnând ca virusul prezent este infectios, sau ca este prezent într-o cantitate suficienta pentru a infecta o alta persoana.

Rezultatele negative ale PCR nu exclud SRAS. Pe lângă posibilitatea de a obtine rezultate incorecte, fals-negative pentru teste (de ex. din cauza sensibilitatii reduse), speciimenele ar putea sa nu fie colectate la momentul în care virusul sau materialul genetic ar fi fost

prezent. În prezent, eforturile sunt directionate pentru a augmenta sensibilitatea testelor PCR, pentru a mari astfel utilitatea lor clinica. O metoda este aceea de a amplifica o alta gena a CoV-SRAS decât gena polimerazei folosita pâna acum; datorita strategiei unice de transcripție a coronavirusurilor, un test PCR având drept tinta nucleoproteina, poate avea o sensibilitate mai mare; desi aceste teste PCR sunt încă în evaluare, protocolul este deja disponibil la Institutul [Bernhard Nocht](#).

Izolarea virusului

Prezenta formei infectioase a virusului, poate fi detectata prin inocularea culturilor celulare adecvate (ex celul Vero), cu specimene ale pacientilor (secretii respiratorii, sânge sau saliva) si propagarea virusului in vitro. Odata izolat, virusul trebuie identificat drept CoV-SRAS folosind alte teste. Cultira celulara este un test foarte pretentios, dar în mod curent (cu exceptia trialurilor pe animale) singurele masuri de a demnstra existenta virusului viabil si a fost efectuat sub un nivel minimal de bio-siguranta; în conditiile (BSL) 3 (vezi mai jos). Rezultatele culturilor celulare au indicat prezenta virusului viu CoV-SRAS (vezi rezultatul negativ al testului PCR).

Detectarea anticorpilor (Metode serologice)

Variate metode furnizeaza mijloace pentru detectia anticorpilor produsi ca raspuns la infectia cu CoV-SRAS; astfel apar diferite tipuri de anticorpi specifici (IgM si IgG) care își modifica nivelul pe parcursul infectiei, acestia putând fi nedetectabili în stadiile incipiente ale infectiei; IgG ramâne de obicei nedetectabil dupa remisiunea maladiiei.

Au fost relizate urmatoarele tipuri de teste:

– Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): un test care detecteaza o combinatie de anticorpi IgM and IgG din serul pacientilor cu SRAS si furnizeza rezultate pozitive în jurul ilei a 21 de la debutul bolii.

– Immunofluorescence assay (IFA)-testul de imunofluorescenta: necesita folosirea celulelor infectate cu CoV-SRAS fixate pe o lama de microscop; anticorpii pacientilor se leaga de antigenele virale, ce la rândul lor, sunt detectate de anticorpi secundari anti IgM sau/si IgG, marcati imunofluorescent, folosind un microscop cu imunofluorescenta. IFA detecteaza un rezultat pozitiv dupa aproape 10 zile de la debutul bolii, aceste rezultate pot fi cuantificate uzând de titrări în serie ale serului pacientului. Un IFA pentru CoV-SRAS produs de Euroimmun AG (Seekamp 31, D-23560 Lübeck, Germany; <http://www.euroimmun.de>) este în prezent disponibil comercial pentru detectia anticorpilor IgG and IgM anti-CoV-SRAS.

– Testul de neutralizare (NT): evalueaza si cuantifica, prin titrare, proprietatea serului pacientului de a neutraliza infectivitatea CoV-SRAS în cultura, , NT este adar mai potrivit pentru a fi corelat cu imunitatea. Oricum, datorita folosirii formei infectioase a virusului are limitari la institutiile sanitare ce posedea facilitati BSL-3.

Interpretare

Testele serologice pozitive pentru CoV-SRAS indica infectia anterioara cu acest virus. Seroconversia de la negativ la pozitiv sau cresterea de 4 ori a titrului de anticorpi între serul din faza acuta si cel din convalescenta, indica o infectie recenta. Un rezultat serologic negativ la peste 21 de zile de la debutul bolii, indica ca foarte probabil nu a avut loc nici o infectie cu CoV-SRAS; si nu pare sa fie o seroprevalenta de fond la populatiile de control supuse screeningului, pâna în prezent. Testele serologice, permit diagnosticul indirect al infectiei cu CoV-SRAS si nu sunt nepotrivite pentru faza acuta a bolii, au avantajul de a fi mai degraba independente de tipul si momentul de recoltare a probei, în contrast cu alte metode virologice.

Limitele testelor

Toate testele pentru CoV-SRAS disponibile pâna acum au limite si este necesara interpretarea acestora cu o extrema precautie, atunci când deciziile terapeutice se bazeaza pe rezultatele testelor virologice. Pentru mai multe detalii a se consulta WHO Update 39, "Caution urged when using diagnostic tests": http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_25/en/. În particular, rezultatele fals

negative ale testelor (8 datorate sensibilitatii reduse, probelor nadecevate, tipului sau momentului recoltarii specimenelor) putând da o falsa senzatie de securitate; în cazul cel mai nefavorabil, pot scapa detectiei persoanele purtatoare de CoV-SRAS, si deci cu potentila infectios pentru ceilalti. În ajutorul unei mai bune înțelegeri a SRAS, OMS recomanda ca probele secventiale de la pacientii cu SRAS suspect sau probabil, ca si de la contactii apropiati sa fie stocate, pentru folosirea viitoare, acest lucru este în mod special important pentru primele cazuri recunoscute în tarile care nu raportasera SRAS anterior. Datele despre clinica si istoria contactilor trebuie, de asemenea, colectate, pentru a obtine o mai buna înțelegere asupra modului de raspândire al virusului ca si asupra perioadei de transmisibilitate; asemenea probe ar trebui sa fie potrivite pentru. Culturi virale, PCR, detectia antigenelor, imuno-colorare si/sau teste serologice. Pentru detalii, a se referi la "Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnostic tests", <http://www.who.int/csr/sars/sampling/en/>). OMS încurajeaza, de asemenea, fiecare tara pentru a desemna un laborator de referinta pentru investigatii si/sau trimiterea specimenelor de la pacientii posibil infectati cu SRAS.

Consideratii de biosecuritate

Pâna în prezent, nu a fost semnalat nici-un caz de infectie de laborator cu CoV-SRAS. Cu toate acestea OMS a publicat liniile directoare pentru biosecuritatea mânuirii specimenelor clinice, asociate cu cazurile de SRAS si materialele derivate din investigatiile de laborator asupra persoanelor infectate cu SRAS. (pe 25 Aprilie 2003; vezi http://www.who.int/csr/sars/biosafety2003_04_25/en/). Trebuie luate masurile potrivite pentru a preveni raspândirea initiala prin picaturi, curenti de aer, si/sau suprafete si obiecte contaminate, cu o importanta particulara pe evitarea producerii nesupravegheate de aerosoli. Pentru testarea diagnostica de rutina a serului si probelor sanguine, manipularile ce implica particule virale inactivate si/sau incomplete (lizate, fixate sau tratate altfel), portiuni non-infectioase ale genomului viral, examinarea de rutina a culturilor micotcie sau bacteriene si împachetarea finala a specimenelor (prezente deja într-un container sigilat si decontaminat) penru transport la centrele de diagnostic pentru

testari suplimentare, facilitatile BS-2 cu practicile de lucru corespunzatoare sunt considerate suficiente. Orice procedura ce poate genera aerosoli trebuie sa fie efectuata într-un cabinet securizat biologic, si laborantii trebuie sa poarte protectie oculara si o masca chirurgicala în plus fata de echipamentul protectiv standard cum sunt: manusile, etc. Culturile in vitro ale agentului etiologic si manipularile ce includ cresterea si concentrarea agentului etiologic necesita facilitati BS-3 ca si practici de lucru corespunzatoare.

Regurile curente pentru Bunuri Periculoase (2003) ale Asociatiei Internationale de Transport Aerian (IATA) permit specimenelor cunoscute sau suspectate ce contin agentul SRAS, ca acesta sa fie transportat ca „Specimene de Diagnostic” UN 3373, atunci când este necesar transportul acestora în scopuri diagnostice sau investigationale; speciimenele transportate pentru oricare alt scop, si culturile preparate pentru producerea de patogeni, trebuie marcate astfel „ Substante infectioase ce afecteaza fiintele umane (contin virusul Sindromului Respirator Acut Sever)- UN 2814. toate specimenel ce trebuie transportate (UN 3373 sau UN 2814) trebuie împachetate în pachete cu trei straturi. Pentru informatii detaliate despre facilitatile de ambalar si practicile de biosecuritate, pot fi gasite în WHO Laboratory Biosafety Manual, 2nd revised edition, disponibile pe website-ul OMS ([http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Labbiosafety . pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Labbiosafety.pdf)).

Sinteza capitoului

În aditie la posibilitatile de diagnostic rapid ale infectiei SRAS, disponibilitatea testelor de diagnostic vor ajuta la raspunde la întrebări importante cum sunt: perioada de eliminare a virusului (și deci transmissibilitatea) din convalescenta, prezenta virusului în diferite fluide și excreții corporale, și prezenta eliminării virale din timpul perioadei de incubatie. Până ce se va obtine un anumit grad de standardizare și asigurarea calitatii pentru testele de laborator pentru CoV-SRAS, rezultatele testelor trebuie folosite cea mai mare precautie în cele mai multe situatii clinice. Este recomandabil de a urmări îndeaproape recomandarile OMS și ale organizatiilor nationale relevante în privinta disponibilitatii și folosirea acestor teste, iar dacă exista dubii trebuie cerut avizul laboratoarelor de referinta (see <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/>).

Tabele, Figuri

Tabelul 1: Testele de diagnostic curente (Iulie 2003), pentru CoV-SRAS.

Detectie	Material clinic	Detalii tehnice	Semnificatie diagnostica
Detectie/Izolare virala	Probe din tractul respirator: sputa, lavaj bronhoalveolar (BAL)	Linii celulare potrivite: Vero, necesare facilitati de biosecuritate nivel 3	Indica prezenta virusului infectios, rezultatele negative nu exclud SRAS
Polymerase chain reaction (PCR)	Probe din tractul respirator: sputa, BAL, exudate faringiene, spalaturi faringiene, fecale	Diferite secvente de primeri si protocoale disponibile pe web- site-ul OMS*	Indica prezenta genomului viral, si nu neaparat a virusului infectant, rezultatele negative nu exclud prezenta SRAS!
Detectia anticorpilor (serologia)			
Imunofluorescenta (IFA)	Ser	Pentru detectia IgM si/sau IgG	IgM-IFA de obicei pozitiv din ziua a 10-a dupa debutul simptomatologiei
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	Ser	Pentru detectia IgM si/sau IgG	De obicei pozitiv din ziua a 21-a dupa debutul simptomelor
Teste de neutralizare (NT)	Ser	Necesita facilitati de tip BSL-3(virus viu)	În investigare, în uz numai pentru studiu

Vezi de asemenea: "Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): Laboratory diagnostic tests" (<http://www.who.int/csr/sars/diagnostictests/en/>)

*vezi "PCR primers for SARS developed by the WHO Network Laboratories" (<http://www.who.int/csr/sars/primers/en/>) and "Recommendations for laboratories testing by PCR for presence of SARS coronavirus-RNA" (<http://www.who.int/csr/sars/coronarecommendations/en/>)

Figura 1. Test de imunofluorescenta (IFA): celulele Vero–infectate cu CoV-SRAS. incubate cu serul pacientului (1:50 dilution) obtinut la 11 zile de la debutul bolii, cu fluorescenta citoplasmatica. (Sursa: Institute for Medical Virology, Director: W. Doerr) http://www.sarsreference.com/archive/verocells_patientserum.jpg

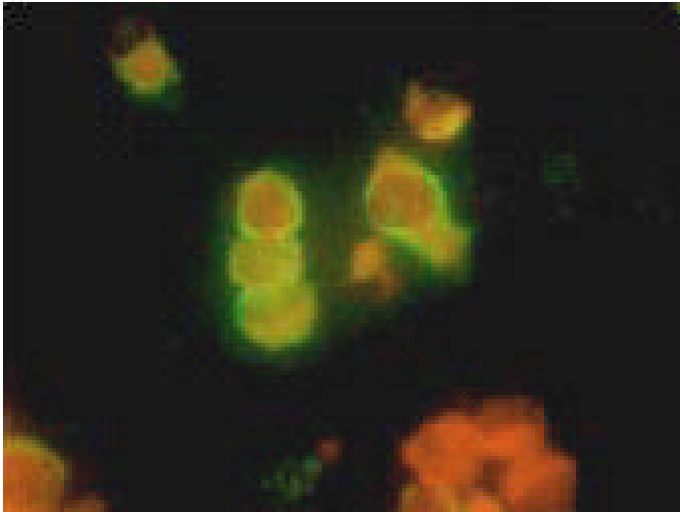
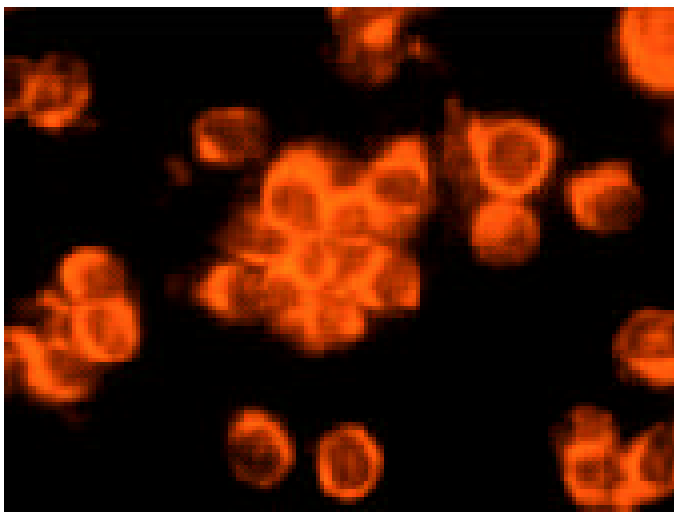


Figura 2. Test de imunofluorescenta (IFA): celulele Vero infectate cu cu CoV-SRAS incubate cu ser control negativ (Sursa: Institute for Medical Virology, Director: W. Doerr) http://www.sarsreference.com/archive/verocells_controlserum.jpg



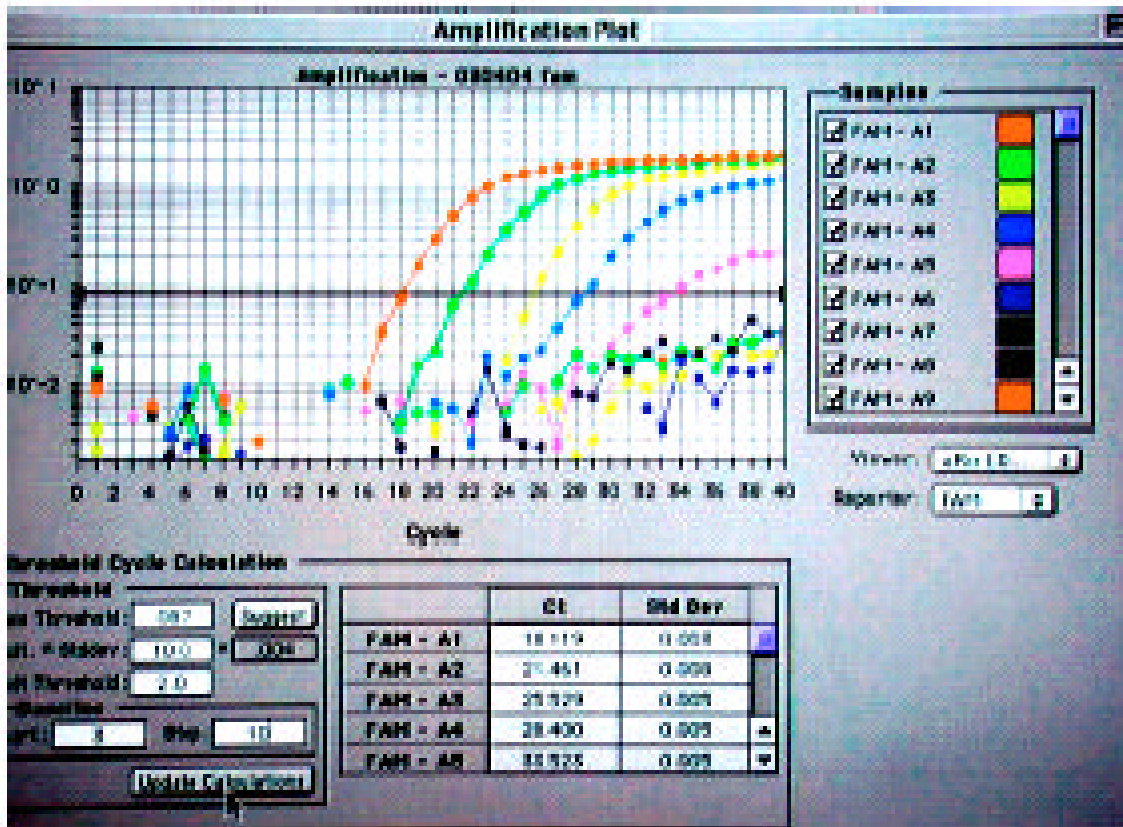


Figura 3- Schita amplificarii pentru PCR în timp real-"TaqMan" (5'-nucleaza) pentru detectia CoV-SRAS în speciemenle clinice. Este o proba folosita pe scara larga, dezvoltata de BNI. Primerii si proba marcata flurescent sunt localizati în gean polimerazei a CoV-SRAS (Sursa fotografiei: Institute for Medical Virology, Director: W. Doerr).

Referinte bibliografice:

1. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1967-76. Published online 10 Aprilie, 2003. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690091>
2. McIntosh K. The SARS coronavirus: rapid diagnostics in the limelight. *Clin Chem* 2003; 49: 845-6. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12765977>
3. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767-72. Publicat online pe 9 Mai, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>
4. Poon LL, Wong OK, Luk W, Yuen KY, Peiris JS, Guan Y. Rapid diagnosis of a coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Chem* 2003; 49: 953-5. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12765993>
5. WHO Update 71. Status of diagnostic tests, training course in China. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_02a/en

Capitolul 8: Prezentare Clinica si Diagnostic

Christian Hoffmann, Bernd Sebastian Kamps

Nu exista un singur test ce poate fi folosit pentru a diagnostica SRAS cu un grad rezonabil de acuratete; asadar diagnosticul continua sa se bazeze pe examenul clinic, având ca suport definitiile de caz ce includ istoricul calatoriilor. Simptomele initiale ale SRAS sunt ne-spezifice, complicând diagnosticul diferential; totuso anumite elemente din: istoric, examenul fizic, constatarile radiologice si de laborator, trebuie totusi sa alerteze clinicienii asupra posibilului diagnostic de SRAS, chiar când istoricul contactilor este neclar.

Prezentarea clinica

Cele mai comune simptome ale pacientilor cu SRAS, sunt: febra (temperatura corporala $> 38.0^{\circ}\text{C}$ - 100.4°F); acesta fiind prin urmare, un criteriu principal în cadrul definitiei actuale a OMS a cazului suspect sau probabil de SRAS; totusi febra poate fi absenta în faza initiala a maladiiei, si al indivizi cu boli de fond ce diminueza capacitatea acestora de a produce un raspuns febril. Febra este frevent asociata cu alte simptome ce includ: frisoane, cefalee, vertij, curbatura cu mailgii (CDC, Lee, Tsang, Peiris, Chan-Yeung, Donnelly, Booth). Frecventa acestor simptome la diverse cohorte de pacienti este aratata în Tabelul 1. astfel, simptomele initiale pot fi similare altor forme de "pneumonie atipica" ce sunt cauzate în mod uzual de specii aparținând: legionella, mycoplasma si chlamydia. Producerea de sputa, odinofagia, rinoreea, greturile si varsaturile sunt mai putin comune (Lee, Booth), iar ralurile crepitante pot fi auzite la bazele pumonare, diareea a fost un simptom remarcabil numai în focarul epidemic din Hong Kong, Amoy Gardens' (Peiris 2003b), iar printre cohortele publicate pâna în prezent diareea a fost mai putin frecventa.

Tabelul 1 - Simptomatologia clinica la prezentare (%)

	Lee et al. n=138	Peiris et al. n=50	Dannely et al. n > 1250	Booth et al. n=144
Febra	100	100	94	99
Frisoane	73	74	65*	28*
Tuse	57	62	50	69
Mialgii	61	54	51	49
Curbatura	n.a.	50	64	31
Rinoree	23	24	26	2
Odinofagie	23	20	23	12
Dispnee cu polipnee	n.a.	20	31	n.a.
Diaree	30	10	27	24
Cefalee	56	20	50	35

* Tremor

Nu se cunoaste care este amploarea infectiilor asimptomatice., iar o descriere vasta a spectrului clinic al SRAS depinde de supravegheri serologice ample pentru populatiile în care s-a raspândit SRAS.

Manifestari hematologice

Valorile hematologice anormale sunt comune în decursul bolii. Studiile initiale au aratat ca limfopenia si trombocitopenia, sunt frecvente la pacientii cu SRAS([Tsang](#), [Lee](#), [Poutanen](#)). Exista în prezent un studiu ce analizeza detaliat modificarile hematologice din cadrul SRAS ([Wong R](#)): astfel a fost decoperita limfopenie progresiva în sângele periferic la 153/157(98%) dintre pacientii cu SRAS, atingând nadirul în a doua saptamâna, limfopenia a fost demonstrata în organele hemato-limfoide la examinarile post-mortem, numarul limfocitelor se remite în a treia saptamâna, dar aproximativ 30% dintre pacienti au fost înca limfopenici în a cincea saptamâna. Majoritatea pacientilor au un numar redus de CD4 si CD8 în faza initiala a bolii, cu media CD4 287 celule/ μ l

(normal: 410-1590 celule/ μ l), respectiv CD8 242 celule/ μ l (normal: 62 to 559 celule/ μ l); un număr mic de CD4 și CD8 la prezentare, au fost asociate cu evoluție nefavorabilă, în acest studiu (Wong R). Leucopenie tranzitorie a fost găsită la 64% dintre pacienți, în decursul primei săptămâni de boală; oricum în a doua sau a treia săptămână de boală, 61% au dezvoltat leucocitoză. Neutrofilia ($> 7.500/\mu$ l) s-a dezvoltat la 82% dintre pacienți, probabil ca urmare a uzului corticosteroizilor pe scară largă. În total, 55% dintre pacienți au dezvoltat trombocitopenie auto-limitantă, posibil prin mecanism imunologic. Cu excepția a 2% dintre pacienți, gradul trombocitopeniei a fost ușor (număr de trombocite $>50.000/\mu$ l), ajungând la nadir la sfârșitul primei săptămâni, nici-un pacient nu a avut sângerări majore și nu a necesitat transfuzie de masă trombocitară (Wong R).

Alte modificări de laborator

Anormalitățile comune electrolitice și biochimice includ creșterea nivelului lactic-dehidrogenazei (LDH), transaminazelor (TGO sau TGP) și creatin-kinazei (Lee, Tsang, Poutanen, Peiris, Booth; Tabelul 2); cum nivelele înalte de LDH sunt corelate cu distrucția tisulară, anumiți autori au propus ca acest indice să fie corelat cu injuria pulmonară extensivă (Lee), oricum se pare că nivelele ridicate de lactic-dehidrogenază și transaminaze, pot constitui, cel puțin parțial efectul terapiei cu ribavirină (Booth). Într-o analiză multivariantă, creșterea LDH a fost un factor independent predictiv al prognosticului înfaust pentru pacienții cu SRAS (Lee). O proporție substanțială a pacienților au prezentat nivele scăzute ale : calcemiei, hipofosfatemiei, magneziemiei, și potasemiei (Lee, Peiris, Booth). Aceste modificări patologice au tins să se înrăutățească în decursul spitalizării, și este neclar dacă aceste modificări reflectă cursul natural al infecției sau sunt secundare efectului tratamentului cu ribavirină asupra funcției tubulare renale (Booth).

Există evidență că profilul de coagulare (timpul de protrombina, timpul parțial de tromboplastină activată, international normalized ratio-INR, și D-dimerii) pot fi modificate la un număr substanțial de pacienți (Lee).

Prezentari atipice

Pacientii cu SRAS ce nu sunt recunoscuti într-un interval rezonabil de timp sau sunt gresit diagnosticati, pot deveni surse de super-propagare ,asa cum s-a întâmplat în Hanoi, [Singapore](#), [Hong Kong](#), Toronto si [Taiwan](#) (vezi Capitolul 3: Transmisie si Capitolul 4: Epidemiologie). Exista mai multe rapoarte despre formele clinice atipice ale SRAS, astfel: pacientii se pot prezenta în afebrilitate, sau cu diaree dar fara pneumonie ([Hon](#)). Fisher et al.au descris 4 pacienti cu forme atipice care au fost ulterior diagnosticati cu SRAS, subliniind dificultatile în identificarea SRAS, în lipsa unui test reliabil de diagnostic: la internare pacientii nu aveau febra tipica SRAS ($>38^{\circ}\text{C}$) din cauza fondului co-morbid cronic (Tabelul 3). Acesta a ridicat semne de întrebare asupra sensibilitatii monitorizarii temperaturii ca proba de screening; numai peste un timp pacientii au devenit febrili cu deteriorare clinica si radiologica, întrunind eventual criteriile de SRAS. Oricum, toti cei patru pacienti aveau limfopenie si nivele crescute de LDH; aceste probe ne-specifice ar fi putut sa-i alerteze pe medicii din zonele afectate pentru luarea în consideratie a prezentarilor atipice (Fisher). Astfel, prezentarile atipice ale SRAS sunt o amenintare pentru pacienti, personal si vizitatori. Defintia de caz a OMS este un instrument epidemiologic folositor, oricum nu exista substituent pentru evaluarea zilnica, amanuntita. Clinica, de laborator, si radiologica a pacientilor cu simptome de SRAS (Fisher).

Tabelul 3-Caracteristicile a patru pacienti cu simptomatologie atipica de SRAS*

	Pacientul 1	Pacientul 2	Pacientul 3	Pacientul 4
Vârsta(ani)	71	43	78	63
Timpul pînă la izolare(h)	3	8	4	12
Temperatura internare(°C)	38,7	37,3	36,3	36,0
Numar de leucocite (*10 ³ /mm ³)	4,5	19,3	11,2	9,3
Limfocite(*10 ³ /mm ³)	0,78	0,94	0,69	0,63
LDH(UI/L)	747	2513	1032	1770
Diagnostic initial	Posibila insuf. Cardiaca congestiva	Pneumonie bilaterala, posibil bacteriana	BPOC acutizat, Insuf. cardiaca congestiva	Insuf. cardiaca congestiva
Boli de fond	Diabet, cardiopatie ischemica	Hipertensiune arteriala	Boala de tesut conjunctiv	Cardiopatie ischemica
Evoluție	Supravietuitor	Decedat	Decedat	Decedat

Adaptat dupa Fischer, *et al.*

Anomalii Radiografice Toracice

Imagistica joaca un rol important în diagnosticul de SRAS si monitorizarea raspunsului la terapie. O locatie predominant periferica, un pattern progresiv de la opacitate focala unilaterala la prindere multifocala sau bilaterala în timpul tratamnetului, fara cavitate, limfadenopatie, sau revarsat pleural sunt cele mai distinctive constatari radiografice (Wong 2003b).

Radiografiile toracice

La debutul febrei, 70-80% dintre pacienti au radiografii toracice anormale (Booth, Wong 2003b, Peiris 2003b). Trebuie evidentiat ca, într-o proportie substantiala de cazuri, radiografiile toracice pot fi normale în timpul prodromului febril, ca si de-a lungul întregii progresiuni a bolii. În alte cazuri evidenta radiologica a modificarilor pulmonare poate precede febra (Rainer), mai ales la indivizii cu boli de fond care au diminuat capacitatea de a produce un raspuns febril (Fisher 2003a). Modificarile radiologice pulmonare încep tipic cu un infiltrat mai, unilateral, si progresa în 1-2 zile spre bilateralizare si generalizare, cu infiltrate interstițiale sau confluenta, opacitatile se dezvoltă eventual în decursul bolii. La pacientii ce se deteriorează clinic, opacitatile se măresc ca extindere si severitate (Tsang, Lee). În prima cohorta din Hong Kong, 55% din pacienti au avut prindere focala unilaterala si 45% au avut fie prindere multifocala unilaterala, fie prindere bilaterala la debutul febrei (Lee). Într-o cohorta prospectiva, prinderea initiala a fost limitata la o singura zona pulmonara la 49% si a fost multi-zonala la 21% dintre pacienti (Peiris 2003b). Modificarile radiografice initiale ar putea fi de ne-recunoscut de cele asociate cu alte cauze de bronhopneumonie. Grupul de cercetatori din Hong Kong a sugerat ca radiografiile pulmonare ar putea oferi chei importante de diagnostic, în special atunci când, după aproximativ o săptămâna, ariile de consolidare predominant periferice, progresa spre condensari bilaterale, si când extinderea opacitatilor pulmonare a fost corelata cu deteriorarea functiei respiratorii (Lee). Exista o prindere predominanta a zonei periferice. Revarsatele pleurale, cavitatia si adenopatiile hilare sunt, de obicei, absente. Simptomele respiratorii ca si semnele pozitive auscultatorii sunt disproporționate de reduse în comparatie cu modificarile radiografice (Lee). Un studiu larg s-a concentrat asupra modificarilor radiografice, ca si asupra patternului de progresiune (Wong 2003b). Din aceasta cohorta de 138 de pacienti, au fost recunoscute 4 patternuri radiologice: tipul 1 (initiala deteriorare radiografica până la un nivel maxim , urmata de ameliorarea ulterioara), la 70,35%, tipul 2 (modificari radiologice fluctuante) la 17,4%, tipul 3 (modificari radiografice statice) la 7,3% si tipul 4 (deteriorarea radiografica progresiva) la 5,1% dintre pacienti. Modificarile din timpul deteriorarii sunt compatibile cu caracterele radiologice ale sindromului de detresa respiratorie acuta.

Modificari la tomografiile computerizate(TC)

Anormalitatile predominente descoperite la TC initiale, sunt ariile de consolidare focala sub-pleurala, cu bronhograme aerice, si opacitatile în “geam mat” (Tsang). Lobii inferiori sunt preferentiali afectati, în special în stadiile initiale, iar la pacientii cu boala mai avansata se observa o implicare mai bilaterala (Wong 2003a). Leziunile tind a fi mai periferice si mai mici în ariile pulmonare mai putin afectate, sugerând, de asemenea, un stadiu precoce al bolii. La pacientii cu maladie mai avansata, exista o prindere a regiunilor centrale, perihilare de catre leziuni mai mari (>3 cm). Majoritatea acestor leziuni sunt cuprinse într-o zona de opacifiere în “sticla mata” cu sau fara consolidare. Alte modificari includ îngrosarea intra-lobulara, îngrosare inter-lobulara septala, pattern în pavaj ne-regulat, si bronsiectazii (Wong 2003a), dar nu sunt, în general, descoperite dilatatii bronsice evidente (Lee). Radiografic, SRAS poate sa fie fie similar cu alte forme severe de pneumonie si, de asemenea poate avea caractere TC comune cu alte modificari ce implica modificari alveolare sub-pleurale, pneumonia bronsiolitei obliterate ca si pneumonia interstitiala acuta (Tsang). Radiologii de la Spitalul Prince of Wales, din Hong Kong, recomanda urmatoarele protocoale pentru diagnosticul imagistic al pacientilor suspecti de SRAS (Wong 2003a):

- a) Pacientii cu simptomatologie sugestiva pentru SRAS si cu anormalitati al radiografia pulmonara, sunt urmariti cu radiografii seriale, ai TC nu este necesara pentru diagnostic.
- b) Pentru pacientii cu simptomatologie sugestiva pentru SRAS si cu radiografie pulmonara normala, urmeaza Tc cu sectiuni fine, pentru confirmarea diagnoticului, dupa aceea fac radiografii seriale pentru urmarire.

Diagnostic

Identificarea pacientilor spitalizati ce prezinta SRAS este dificila, în mod special atunci când nu exista legaturi epidemiologice, si simptomatologia la prezentare este nespecifica. Pacientii cu SRAS ar putea dezvolta simptome comune cu ale pacientilor spitalizati (ex. febra, sau simptome prodromale precum: cefalee, mialgii si curbatura) si testele diagnostice pentru identificarea SRAs sunt limitate (MMWR 52: 547-50). Pâna ce testele secifice de laborator (PCR, serologia, vezi Capitolul 7 : Teste de diagnostic) nu confirma infectia cu SRAS, diagnosticul se bazeaza pe modificarile clinice de pneumonie atipica ne-atribuibila unei anumite etiologii, ca si istoricului de expunere la un caz suspect sau probabil de SRAS, sau la secretiile respiratorii sau alte fluide corporale ale acestora. Asa cum s-a mentionat anterior, în timpul fazei precoce, SRAS poate fi dificil de diferentiat de alte infectii virale, mai ales când simptomele sunt nespecifice (Rainer). Testele pentru diagnosticul initial pentru pacientii suspectati de SRAS, trebuie sa includa: radiografia pulmonara, puls-oximetria, hemoculturile, uroculturile, si culturile de sputa, serologiile pentru micoplasma, chlamidia, virusuri gripale si paragripale, virusul sincitial respirator si adenovirusuri, aspirate nazo-faringiene pentru culturi celulare virale, si frotiu direct din sputa pentru *Pneumocystis jiroveci* prin coloratie argintica, trbuind luat în considerare testarea unui specimen pentru Legionella si antigenul urinar pneumococic (CDC, <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/diagnosis.htm>). Aspectul radiologic al opacitatilor alveolare periferice nu poate determina etiologia pneumoniei atipice: Mycoplasma, Chlamydia si Legionella si are caractere comune cu alte tipuri de pneumonie virala. Prezenta opacitatilor alveolare pe radiografiile pulmonare a fost de ajutor în confirmarea diagnosticului (Wong 2003b). Clinicienii trebuie sa salveze orice proba viabila (respiratorie, sanguina sau serica) pentru testari aditionale pâna la elaborarea unui diagnostic specific. Trebuie colectate specimene serice din perioada acuta si de convalescenta- peste 21 de zile de la debutul simptomelor, de la fiecare pacient ce întruneste criteriile pentru definitia SRAS. Instructiunile specifice pentru colectarea specimenelor pentru pacientii suspectati de SRAS sunt disponibile pe Internet <http://SARSreference.com/link.php?id=19>

Evolutia Clinica

SRAS are o perioada de incubatie scurta. Doua studii importante au notat în mod consistent o perioada de incubatie medie de 6 zile (Lee, Booth); oricum , perioada de la expunere la debutul simptomelor poate varia considerabil, între 2-16 zile (Lee, Tsang). Acesta poate reflecta interferenta în raportare, caile diferite de transmisie, sau dozele variate de virus (Donnelly). OMS continua sa concluzioneze ca estimarea curenta optima a perioadei de incubatie maxima, este de 10 zile (WHO Update 49). Evolutia clinica a SRAS este foarte variabila, de la simptome minore la boala severa cu insuficienta respiratorie si deces. Deteriorarea clinica combinata cu desaturarea în oxigen, ce necesita terapie intensiva si suport ventilator, survine, în general, la 7-10 zile de la debutul simptomelor (Lee, Peiris). În cazurile severe, SRAs este o maladie fulminanta, ce progresa de la o "boala confortabila" la insuficienta respiratorie ce necesita intubatie în mai putin de 24 de ore (Tsang, Fisher). Primul studiu prospectiv asupra cursului clinic, a fost publicat pe 24 Mai, 2003, în revista the Lancet (Peiris 2003b). Acest studiu de 24 de zile a inclus 75 de pacienti adulti din Hong Kong. Evolutia clinica a SRAS a fost remarcabil de uniforma la aceasta cohorta, urmând un pattern tri-fazic în majoritatea cazurilor :

1. Prima saptamâna este caracterizata de : febra, mialgii, si alte simptome sistemice ce s-au remis, în general dupa câteva zile. În termenii de progresie a bolii, cu o singura exceptie, toti pacientii au devenit afebrili într-un interval de 48 de ore fiind tratati dupa protocolul standard ce consta în: amoxicilina-clavulanat intravenos, azitromicina per os, ribavirina intrevenoasa, urmat de un regim de corticosteroizi.
2. În urma progresiei bolii în a doua saptamâna, pacientii au prezentat frecvente recurente febrile, debut al diareei, si desaturare in oxigen. Febra a recidivat la 85% dintre pacienti, dupa o medie de 8,9 zile. Deteriorarea imaginii radiologice a fost consemnata la 80% dintre pacienti dupa o medie de 7,4 zile: aproape jumatate dintre pacienti au prezentat modificarea leziunilor radiologice, evidentiate prin ameliorarea leeziunilor originale, urmata de aparitia de noi leziuni. Seroconversia IgG, ce se coreleaza aparent cu scaderea încarcarii virale, poate fi detectata între zilele 10-15, atunci când survine si deteriorarea starii clinice.

3. 20% dintre pacienti au progresat catre a treia faza, caracterizata sinrom de detresa respiratorie acuta (ARDS) ce necesita suport ventilator. Mai multi pacienti au dezvoltat sepsis nosocomial în perioada acetei faze de disfunctie organica terminala si limfopenie severa.

În total 32% dintre pacienti au necesitat terapie intensiva la o medie de 111 zile de la debutul simptomelor, dintre care 795 au necesitat intubatie în medie la 12,9 zile. Intervalul de internare pentru 75 de pacienti a fost în medie de 22,1 zile, în timp pentru cei 15 pacienti ce au dezvoltat ARDS, perioada medie de spitalizare a fost 26,8 zile în momentul elaborarii studiului de fata. În acesta cohorta mortalitatea a fost de 7%.

Cele doua studii de cohorta retrospective, din Canda si din Hong Kong au demonstrat o evolutie comparabila (Booth, Lee). În ambele cohorte 20-23% dintre pacienti au fost admisi în unitatile de terapie intensiva, iar 59-69% dintre acestia au necesitat ventilatie mecanica. Mortalitatea a fost mai scazuta în cadrul acestor studii, variind între 3,6%(Lee) pâna la 6,5% (Booth) în primele 21 de zile de boala. Oricum, trebuie mentionat ca OMS si-a revazut estimarile initiale asupra indicelui fatalitatii cazurilor de SRAS, pe 7 Mai (WHO Update 49). Revizia s-a bazat pe o analiza a ultimelor date din Canada, China, regiunea Administrativa Speciala Hong Kong, Singapore si Vietnam. Pe baza datelor mai detaliate si mai complete ca si pe metode mai reliabile, OMS a estimat indicele de fatalitate al cazurilor de SRAS între 0% si 50% depinzând de grupa de vârsta afectata, cu o estimare globala a fatalitatii cazurilor de 14%-15%. Comform OMS estimarea indicelui fatalitatii cazurilor variaza între 11%-17% pentru Hong Kong; 13%-15% pentru Singapore; 15%-19% pentru Canada; si 5%-13% pentru China. Mai multe studii au demonstrat un numar de factori de risc ai evolutiei grave. În majoritatea studiilor, analiza multivariata a relevat o vârsta mai înaintata si conditi co-morbide ca factori predictorii independenti (Tabelul 4).

Tabelul 4-Factori de risc asociati cu deteriorarea clinica

Autorul	N	Factori de risc
Lee et al.	138	Varsta inaintata, neutrofilia, LDH inalt
Peiris 2003a	50	Varsta inaintata, limfopenia severa, TGP modificat , inceperea tardiva a ribavirinei si steroizilor
Peiris 2003b	75	Varsta inaintata, infectie cronica cu virusul hepatitic B
Booth et al.	144	Diabetul zaharat si alte boli de fond (trendul pentru varsta inaintata)
Wong et al.	157	Varsta inaintata, LDH inalt
Wong et al.	31	CD4 si CD8 scazute la prezentare

Nu exista informatii curente daca mutantele virulente ale virusului SRAS sunt asociate cu cazurile fatale. Comparatia genomurilor izolatelor SRAS, ale cazurilor fatale versus cele usoare, va identifica orice mutatie virala care poate fi asociata cu virulenta (Holmes). La un mic procent dintre pacienti, au fost identificate grade diferite de fibroza pulmonara dupa remisiunea bolii. Mecanismul fiziopatologic al acestei descoperiri este neclar. Este important de a efectua urmarirea si evaluarea acestor pacienti, pentru a determina repercursiunile pe termen lung ale SRAS.

Sarcina Virala si Modificarile Imunopatologice

RT-PCR-ul cantitativ al aspiratelor nazofaringiene au evidentiat un zenit al încarcării virale în ziua a 10-a ca și o diminuare la nivelele de la internare în ziua a 15-a (Peiris 2003b). Încarcarea virală în creștere la sfârșitul primei săptămâni de boala sugerează ca simptomele și semnele (febra recurentă, diareea, deteriorarea imaginii radiologice) pot fi în legătură cu efectul replicării virale și a citolizei (Peiris 2003b). Oricum, o deteriorare mai severă la sfârșitul celei de-a doua săptămâni, atunci când anumiți pacienți prezintă deteriorare clinică severă, pot să nu fie corelate cu replicarea virală necontrolată, ci mai degrabă pot fi cauzate de mecanisme imunopatologice (Peiris 2003b); această presupunere se bazează pe scăderea progresivă a ratelor de eliminare virală din nazofaringe, fecale și urina între zilele 10-21 după debutul simptomelor. În plus, aproape jumătate dintre pacienți prezintă nuanțe radiologice schimbătoare. Dacă injuria virală ar reprezenta mecanismul imuno-patologic primar, un asemenea pattern radiologic

schimbator ar fi dificil de explicat (Peiris 2003b). Coroborarea aceste constatari, ne sugereaza ca injuria pulmonara este în acesta faza este reprezentata de un mecanism imunopatologic ce apare ca rezultat al unui raspuns imunitar excesiv al gazdei, mai degraba decât replicarea virala necontrolata (Peiris 2003b).

Histopatologie

Biopsia pulmonara

Examinarea histopatologica a specimenului unei biopsii pulmonare de la pacientii cu SRAS, identifica o minima inflamatie interstitiala cu pneumocite alveolare diseminate ce prezinta: citomegalie, citoplasma granulata amfofilica, si nuclei mariti cu nucleoli proeminenti; nu s-au observat incluzii celulare tipice infectiei cu adenovirus sau herpesvirus (Peiris 2003a).

Descoperiri necroptice

Evaluările histopatologice post-mortem ale tesutului pulmonar la pacientii ce au decedat ca urmare a SRAS, au aratat distrugere alveolara difuza cu nivele diferite de progresie si severitate, compatibile cu manifestarile patologice ale ARDS (Ksiazek, Tsang, Poutanen), acestea includ: formarea membranelor hialine, infiltrate inflamatorii interstitiale, ca si descuamarea pneumocitelor în spatiile alveolare (Ksiazek, Nicholls); si de asemenea focare diseminate de tesut mixoid fibroblastic alveolar, semanatoare cu fazele precoce de organizare ale pneumoniei progresive. Septurile interalveolare sunt usor îngrosate, cu putin infiltrat mononuclear (Tsang). Denudarea epiteliului bronsic, pierderea cililor si metaplazia scuamoasa au fost caracteristici precoce (Nicholls). Prezenta hematofagotitozei sprijina afirmatia conform careia dereglarea imuna influenteaza, macar partial severitatea bolii clinice. Examinarea ficatului releva modificari lipidice veziculare, hemoragii focale si necroza hepatocitara cu corpi acidofili diseminati. Splina releva arii largi, probabil de necroza ischemica si unele limfocite

atipice în tecile periarteriolare (Poutanen). Într-o serie, autopsia organelor hemato-limfoide provenite de la patru pacienti nu a demonstrat nici mărirea ganglionilor limfatici, din tesuturile periferice moi, sau din alte parti ale corpului, si nici hiperplazia reactiva limfoida sau reatia zonelor T. Pulpa alba splenica apare atrofica cu depletie limfoida, iar pulpa rosie a aparut congestionata. Medulara osasa a avut aparenta de activitate cu prezenta a trei linii celulare; nu au fost observate nici o caracteristica de maduva hipoplazica sau sindrom reactiv hematofagic (Wong R).

Externarea si dispensarizarea

Durata eliminarii virusului SRAS prin secretiile respiratorii ale pacientilor cu SRAS este variabila. Anumite animale, pot elimina persistent coronavirus infectios din tractul intestinal timp de saptamâni sau luni, fiind asimptomatice, transmitând virusul infectios la animale nou-nascute sau alte animale susceptibile (Holmes). Se studiaza daca virusul SRAS, este eliminat persistent din tractul respirator si/sau intestinal, la indivizii asiptomatici (Holmes).

În acelasi timp, toti pacientii cu SRAS trebuie sa-si limiteze actiunile din afara casei si nu trebuie sa mearga la serviciu, scoala, gradinita sau în alte locuri publice pâna dupa 10 zile de la rezovarea febrei si simptomatologiei respiratorii. În acest timp, trebuie respectate precautiile pentru controlul infectiei. Într-un mic studiu pe 14 pacienti, nu s-a raportat nici un caz secundar la co-locatari dupa externarea acestora (Avendano); iar în urma vizitei de dispensarizare la o saptamâna dupa externare toti cei 14 pacienti dintr-o serie s-au simtit înca slabiti si s-au plâns de dispnee la efort, toti au raportat pierderi semnificative în greutate în timpulfazei acute (în medie 7 kilograme); doi dintre acestia au prezentat subfebra (pâna la 37,5°C) o perioada de 2-3 zile dupa externare si numai 2 pacienti au prezentat tuse seaca persistenta. Radiografiile toracice au fost normale pentru 7 pacienti si desi ameliorate, anomaliiile radiografice au persistat pentru ceilati 7 (Avendano). Doua saptamâni mai târziu, pacientii nu au mai fost atât de slabiti, dar au acuzat înca usoara fatigabilitate, si dispnee la urcatul scarilor, dar tuse nu a mai fost

prezenta. Radiografia pulmonara s-a normalizat pentru înca 2 pacienti, dar 5 pacienti înca au avut o radiografie pulmonara anormala, desi s-a notat ameliorarea lor ([Avendano](#)).

Probleme Psiho-sociale

Majoritatea pacientilor au avut o simptomatologie depresiv-anxioasa privind diverse aspecte ale maladii lor, spitalizarea, ca si impactul personal sau familial ([Maunder](#)). Alti pacienti au raporta insomnie si cosmaruri. Aspectele psiho-sociale asociate cu aceasta maladie, nu trebuie subestimate si necesita investigatii suplimentare. În aditie la efectul asupra pacientilor impactul psihologic asupra personalului si familiilor lor a fost, de asemenea, semnificativ ([Avendano](#)).

Referinte bibliografice:

1. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in health care workers in Toronto: a case series. CMAJ 2003; 168. Published online on June 24, 2003. <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/13/1649>
2. 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; 289:2801-9. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12734147>
3. CDC. Preliminary Clinical Description of Severe Acute Respiratory Syndrome. MMWR 2003; 52:255-6. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5212a5.htm>
4. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Singapore, 2003. MMWR 2003; 52: 405-11. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5218a1.htm>
5. CDC. Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health care workers – Toronto, April 2003. MMWR 2003; 52: 433-6. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5219a1.htm>
6. CDC. Severe Acute Respiratory Syndrome - Taiwan, 2003. MMWR 2003; 52: 461-66. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5220a1.htm>
7. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
8. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lancet 2003; 361:1761-6. Published online pe 7 Mai, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4453web.pdf>
9. Fisher DA, Lim TK, Lim YT, Singh KS, Tambyah PA. Atypical presentations of SARS. Lancet 2003; 361:1740.
10. Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. J Clin Invest 2003; 111:1605-9. <http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>

11. Hon K, Li AM, Cheng F, Leung TF, NG PC. Personal view of SARS: confusing definition, confusing diagnoses. *Lancet* 2003; 361: 1984-5.
12. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 713-7. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
13. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New Eng J Med* 2003, 348:1953-66. Publicat online pe 10 Aprilie. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12690092>
14. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1986-94. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
15. Maunder R, Hunter J, Vincent L, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ* 2003. Publicat online pe 13 Mai, 2003. http://www.cma.ca/cmaj/early_releases/maunder.pdf
16. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003a, 361:1319-25. Publicat online pe 8 Aprilie , 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>
17. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767-72. Published online pe 9 Mai, 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>
18. 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. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>
19. Rainer TH, Cameron PA, Smith D, et al. Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 1354–8. <http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1354>
20. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, 348:1977-85. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12671062>
21. WHO Update 49: SARS case fatality ratio, incubation period. 7 Mai.

[http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/Fisher DA,](http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/Fisher%20DA)

22. Wong KT, Antonio GE, Jui D, et al. Thin-Section CT of Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation of 73 Patients Exposed to or with the Disease. Publicat online înaintea editarii pe 8 Mai, 2003a.

<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/2283030541v1>

23. Wong KT, Antonio GE, Jui D, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome: Radiographic Appearances and Pattern of Progression in 138 Patients. Publicat online înaintea editarii pe 20 Mai, 2003b.

<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/2282030593v1>

24. Wong R, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003; 326: 1358–62.

<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7403/1358>

Capitolul 9: Tratament

Christian Hoffmann, Bernd Sebastian Kamps

În prezent, nu se cunoaste încă regimul terapeutic cel mai eficient, astfel ca pentru pacientii ce prezinta deteriorarea progresiva a starii generale, terapia suportiva si intensiva este de prima importanta. Ribavirina si steroidii sunt medicamentele administrate cel mai frecvent în timpul primelor luni ale epidemiei; s-a crezut ca aceasta combinatie ar fi responsabila de o anumita ameliorare clinica la pacientii cu SRAS (Lee, Poutanen, Tsang). Anumiti clinicieni, oricum, nu au putut observa un beneficiu clinic când au folosit doze mai mici de steroidi decât cele folosite în Hong Kong (Hsu). Datele preliminare sugereaza ca medicamentul anti-HIV lopinavir (Kaletra®) ar putea avea o anumita eficacitate ca si terapie initiala si de salvare. Cercetatorii din Hong Kong au raportat în Iunie observatia ca pacientii SRAS tratati cu Kaletra plus ribavirina au prezentat o reducere cu 50% a ratei mortalitatii (Sung).

Ribavirina

Ribavirina este un agent antiviral cu spectru larg analog nucleozidic purinic, care este înrudit structural cu guanozina. Acesta si-a probat eficacitatea antivirala împotriva unei varietati de virusuri ARN si este în mod uzual folosita în combinatie cu interferonul pentru a trata infectia cu virusul hepatitic C, datele in vitro, demonstreaza însa, ca si la concentratii înalte, nu se observa inhibarea replicarii virusului SRAS. Faptul ca la anumiti pacienti încarcarea virala a avut un vârful dupa 14 zile de terapie cu ribavirina indica faptul ca medicamentul ar putea sa nu aiba un efect antiviral substantial. De altfel, într-o serie din Canada, uzul ribavirinei a fost asociat cu o toxicitate semnificativa: 71 pacienti (49%) au prezentat o scadere a nivelului hemoglobinei cu cel puțin 2 g/dL dupa initierea ribavirinei, iar 76% dintre acesti pacienti au avut evidenta a hemolizei (Booth). Alti autori au raportat impresia ca anemia hemolitica prezenta la 9 din 14 pacienti a avut un efect vătămător si au crescut mortalitatea acestora (Avendano). Drept rezultat, în Canada, oficialii sanitari au decis ca pe 1 Mai, Programul Special de Acces (ribavirina

parenterala nefiind aprobata pentru vânzare în Canada) nu va mai permite accesul de rutina la ribavirina pentru tratamentul SRAS ([Health Canada](#)).

Steroizii

Modificarile tesutului pulmonar, sugereaza ca o parte din injuria pulmonara este datorata citokinelor induse de catre agentul microbial. Acesta este ratiunea fundamentala pentru administrarea steroizilor. A existat ca un regim descrescator de steroizi pe o perioada de 3 saptamâni, ar fi putut sa fi contribuit la intensificarea replicarii virale ca si la o evolutie clinica prelungita ([Oba](#)).

Protocolul de tratament

Cele mai bune rezultate ale tratamentului, obtinute prin uzul unei combinatii de ribavirina si steroizi, au fost pâna acum raportate din Hong Kong. Terapia empirica sugerata de [So et al.](#) în Tabelul 1a fost initial bazata pe experienta obtinuta de la un numar mic de cazuri, si confirmata ulterior de rezultatele favorabile la o proportie însemnata de pacienti. La data scierii acestei carti (8 Iulie), protocolul este considerat înca a fi tratamnetul de electie de autori (Loletta So, Arthur Lau, comunicare personala). În plus trebuie administrata pacientilor profilaxie anti-ulceroasa si trebuie monitorizata concentratia hemoglobinei, numarul reticulocitelor si glicemia ca si concentratiile sanguine ale potasiului ([Chan-Yeung](#)).

Tabelul 1- Protocolul standard de tratament pentru SRAS (cazuri suspecte si probabile) la adulti

1). Tratament antibacterian

- Se începe cu levofloxacină 500mg doza unică intravenos sau oral
- Sau claritromicina 500 mg de două ori pe zi (1 gram pe zi) oral plus amoxicilina cu acid clavulanic 375 mg de 3 ori/zi dacă pacientul are sub 18 ani, la gravide sau la suspiciunea de tuberculoză

2) Ribavirina și metilprednisolonul

Se adaugă tratament combinat cu ribavirina și metilprednisolon atunci când:

- există afectare pulmonară extensivă sau bilaterală
- sau afectare pulmonară radiografică persistentă sau febră persistentă pentru mai mult de 2 zile
- sau sugestii clinice, radiologice, sau de laborator sugestive pentru deteriorarea statusului pacientului
- sau saturatia oxigenului <95% în aerul camerei

Regimul standard de corticosteroizi pentru 21 de zile :

- Metilprednisolon 1mg/kg corp la 8 ore (3 mg/kg corp/zi) intra venos timp de 5 zile
- Apoi metilprednisolon 1mg/kg corp la 12 ore (2 mg/kg corp/zi) intravenos timp de 5 zile
- Apoi prednisolon 0,5 mg/kg corp de două ori pe zi (1mg/kg corp/zi) timp de 5 zile
- Apoi prednisolon 0,5 mg/kg corp/zi timp de 3 zile
- Apoi prednisolon 0,25 mg/kg corp/zi timp de 3 zile
- Apoi se oprește cortizonul

Regimul de ribavirina pentru 10-14 zile :

- Ribavirina 400mg la 8 ore (1200mg/zi) intravenos pentru cel puțin 3 zile (sau până starea pacientului devine stabilă)
- Apoi ribavirina 1200mg de două ori/zi (2400mg/zi) oral

3). Regimul pulsat de metiprednisolon

- Se administreaza regimul pulsat cu metilprednisolon atunci apar cel putin doua din urmatoarele-deteriorarea starii clinice, a radiografiei pulmonare, sau/si scade saturatia în oxigen-si persista limfopenia.
- Se administreaza metilprednisolon 500mg de doua ori/zi intravenos, timp de 2 zile, apoi se trece la regimul standard de corticosteroizi

4). Ventilatia

- Se ia în considerare ventilatia non-invaziva sau ventilatia mecanica daca saturatia în oxigen este <96% în timp ce pacientul este la un debit de >6 L oxigen/minut sau daca pacientul acuza polipnee progresiva

Sursa: [So et al.](#)

Ventilatia Mecanica

Pacientii ce necesita ventilatie mecanica întrunesc, în general, criteriile de diagnostic pentru SDRA (ARDS) cu infiltrate difuze la radiografia pulmonara, si hipoxemie fara evidenta insuficientei ventriculare stângi. Terapia este suportiva ([Poutanen](#)). Cae mai buna abordare a suportului ventilator la pacientii cu SRAS nu est cunoscuta, dar ar trebui probabil sa urmeze o strategie de protectie pulmonara, care s-a demonstrat ca a diminuat mortalitatea la pacientii cu SDRA ([ARDS Network, 2000](#)).

Sinteza Capitolului

Perioada prelungita de replicare virala ofera un interval amplu pentru interventia cu medicatia antivirala. Scaderea încarcarii virale în prima faza cu posibila diminuare a efectului citolitic initial poate, în schimb, implica diminuarea efectului imunopatologic din tipul celei de-a doua faze ([Peiris 2003b](#)). Cum un numar important de pacienti dezvolta SDRA, rolul strategiilor terapeutice imunologice cum sunt: corticosteroizii, imunoglobulinel intravenoase, imunoglobulinele bogate în IgM, plasma convalescentilor,

si substanta anti-TNF (tumor necosis factor), timozina, necesita investigatii ulterioare (Peiris 2003b). O combinatie de antivirale si imunomodulatoare ale raspunsului gazdei, ar putea fi necesare pentru o terapie optima. În prezent nu exista medicamente antivirale aprobate ce sunt deosebit de eficiente împotriva coronavirusurilor; oricum pot fi identificate anumite etape unice replicarii coronavirusurilor, în vederea producerii medicatiei antivirale. Tintele posibile ale medicatiei antivirale sunt (Holmes):

- Inhibitorii intrarii si fuziunii cu membrana celulara a virusului SRAS. Ei ar putea bloca legarea proteinei prelungirilor externe (S) ale anvelopei virale de un receptor specific al membranei celulare sau inhiba modificarile conformationale ale receptorului proteinei prelungirilor externe (S) de pe anvelopa virala.
- Înhibitorii de proteaza: ar putea inhiba clivajul poliproteinei codate de gena polimerazei
- Inhibitorii sintezei ARN-SRAS
- Inhibitorii nucleozidici: ar putea interfera specific cu replicarea virala a SRAS fara a distuge celula
- Inhibitorii de asamblare: ar putea preveni proteinele structurale a le coronavirusului ca si noile copii ARN de a se asambla în noi virioni

Medicamentele antivirale pentru tratamentul altor maladii ale tractului respirator, cum ar fi gripa, sunt cele mai eficiente atunci când sunt folosite precoce dupa aparitia semnelor maladii. Daca acest lucru este valabil si pentru medicatia antivirala a SRAS, atunci sunt necesare teste de diagnostic virologic rapide pentru a diferentia SRAS de alte infectii pulmonare cât mai curând dupa debutul bolii (Holmes).

Referinte bibliografice:

1. Avendano M, Derkach P, Swan S. Clinical course and management of SARS in health care workers in Toronto: a case series. CMAJ 2003; 168. Publicat online pe 24 Iunie.
<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/13/1649>
1. Chan-Yeung M, Yu WC. Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. BMJ 2003; 326: 850-2.
<http://bmj.com/cgi/content/full/326/7394/850>
2. Health Canada. Management of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Adults: Interim Guidance for Health Care Providers. 1 Mai, 2003 (accesat pe 6 Mai).
<http://SARSReference.com/link.php?id=8>
3. Ho W. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). Lancet 2003; 361:1313-5.. Publicat online pe 8 Aprilie, 2003 (accesat pe 5 Mai).
<http://image.thelancet.com/extras/03cmt89web.pdf>
4. Homes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. J Clin Invest 2003; 111:1605-9. <http://www.jci.org/cgi/content/full/111/11/1605>
5. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. Emerg Infect Dis 2003; 9: 713-7. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no6/03-0264.htm>
6. Koren G, King S, Knowles S, Phillips E. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug? CMAJ 2003; 168: 1289-92. Publicat online pe 25 Aprilie, 2003.
<http://SARSReference.com/link.php?id=3>
7. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 2003; 348:1986-94.
<http://SARSReference.com/lit.php?id=12682352>
8. Oba Y. The use of corticosteroids in SARS. N Engl J Med 2003; 348:2034-5.
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/348/20/2034>
9. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. Lancet 2003a, 361:1319-25. Publicat online pe 8 Aprilie , 2003.
<http://image.thelancet.com/extras/03art3477web.pdf>

10. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003b; 361:1767- 72. Published online May 9, 2003.

<http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>

11. 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.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12671061>

12. So L, Lau A, Yam L, Cheung T, Poon E, Yung R, Yuen K. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361:1615-6. <http://SARSReference.com/link.php?id=12>

13. Sung J. Clinical Diagnosis and Management of SARS. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 17-18 June 2003. Kuala Lumpur.

<http://SARSreference.com/link.php?id=18>

14. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, et al. A Cluster of Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003, 348:1977-85.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=12671062>

15. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.

<http://SARSReference.com/lit.php?id=10793162>

Apendice: Linii directoare

Pâna acum au fost publicate un numar mic de ghiduri pentru managementul SRAS (Ho, WHO) ; cele ale OMS subliniate mai jos sunt revizuite constant si aduse la zi pe masura ce apar noi informatii; se indica cauatarea regulata pe website-ul CDC pentru revizuire regulata.<http://www.who.int/csr/sars/management/en/>

Management SRAS dupa OMS

Revizuit pe 11 Aprilie 2003

Management cazurilor suspecte si probabile de SRAS

- Spitalizare sub izolare sau gruparea cu alte cazuri suspecte sau izolate de SRAS (vezi Hospital Infection Control Guidance, <http://www.who.int/entity/csr/sars/infectioncontrol/en>)
- Recoltarea de probe (sputa, sânge , ser, urina) pentru a exclude cauzele standard ale pneumoniei (incluzând cauzele atipice), luarea în considerare a co-infecției cu SRAS si efectuarea radiografiilor toracice necesare.
- Prelevarea de probe în ajutorul diagnosticului clinic de SRAS ce includ :
- Numarul de leucocite, numarul de trombocite, creatin fosfokinaza, teste functionale hepatice, ureea si electrolitii, proteina C reactiva, si seruri pereche (ce sunt importante pentru înțelegera SRAS, chiar si când pacientul nu mai este considerat a fi un caz de SRAS)
- În momentul internării, este recomandat pentru tratamentul pneumoniei extraspitalicesti folosirea antibioticelor ce acopera si microorganismele ce pot cauza pneumonia atipica.
- Se va acorda o atentie particulara terapiilor/interventiilor ce pot cauza aerosolizarea cum sunt: uzul nebulizatoarelor cu bronhodilatator, fizioterpia toracica, bronhoscopia, gastroscopia si proceduri/interventii ce pot crea fistule ale tractului respirator. Trebuie luate precautiile necesare (facilitati de izolare, manusi, ochelari de protectie, masti, halate) daca pacientul necesita interventii/terapie)
- Pentru SRAs s-au încercat numeroase terapii antibiotice, fara vreun efect clar. Administrarea de ribavirina cu sau fara folosirea corticosteroizilor, s-a efectuat la un numar din ce în ce mai mare de pacienti, dar în absenta indicatorilor clinici,

eficacitatea sa nu a fost probata. S-a propus un studiu coordonat, multicentric pentru a stabili eficacitatea terapiei cu ribavirina si a altor interventii terapeutice propuse.

Definitia Contactului SRAS

Contactul este o persoana care poate fi la un risc crescut de definire a SRAS din cauza expunerii la un caz suspect sau probabil de SRAS. Informatiile la zi sugereaza ca expunerile la risc încluzând si îngrijirile, viata în comun, sau contactul direct cu secretiile respiratorii, fluidele organismului si/sau excretele (ex. fecalele) unui caz suspect sau probabil de SRAS.

Managementul Contactilor Cazurilor Probabile de SRAS

- Furnizarea catre contacti a informaiilor privind tabloul clinic, transmisia, etc.
- Plasarea acestora sub supraveghere activa pe o perioada de 10 zile si recomnadarea izolarii voluntare la domiciliu
- Asigurarea vizitei sau telefonarii zilnice de catre un cadru al echipei epidemiologice
- Masurarea zilnica a temperaturii
- Daca contactul dezvolta simptomatologia bolii, el trebuie investigat local într-o facilitate sanitara corespunzatoare
- Cel mai important prim simptom ce poate apare este febra

Managementul Contactilor Cazurilor Suspecte de SRAS

Este recomandata o dispensarizare minimala :

- Furnizarea catre contacti a informaiilor privind tabloul clinic, transmisia, etc.
- Plasarea acestora sub supraveghere pasiva pe o perioada de 10 zile
- Daca contactul vreun simptom al bolii, el trebuie sa raporteze telefonic la utoritatea epidemiologica
- Contactul își poate continua activitatile zilnice
- Cel mai important prim simptom ce poate apare este febra

- Majoritatea autoritatilor sanitare nationale ar dori considerarea evaluarii riscului pe baze individuale si suplimentarea ghidurilor pentru managementul contactilor cazurilor suspecte de SRAS în consecinta

Încetarea dispensarizarii

În caz ca, drept rezultat al investigatiilor, cazurile suspecte sau probabile de SRAS sunt externate (fara a mai îndeplini definitiile de caz), atunci poate înceta dispensarizarea contactilor.

Capitolul 10: SRAS-ul în Pediatrie

Bernd Sebastian Kamps, Christian Hoffmann

Manifestari Clinice

Pâna în prezent au existat doua studii asupra SRAS la copii. Intr-unul dintre ele, febra persistenta, tusea, modificarile radiologice pulmonare progresive si limfopenia au fost notificate la toti cei 10 pacienti (Hon). Pacientii adolescenti au prezentat: curbatura, mialgii, frisonete si tremor, similare cu ale adultilor, în timp ce copii mai mici s-au prezentat în special cu tuse si rinoree si nici unul nu a avut frisoane, tremor sau mialgii. În celalalt studiu, febra a fost simptomul de prezentare la 19 din 21 de copii ; alte simptome prodromale au inclus: curbatura, inapetenta, frisoane, vertij si rinoree. Cefaleea, mialgiile, diareea, odinofagia si eruptia cutanata nu au fost frecvente (Chiu; Tabelul 1). În faza prinderii tractului respirator inferior, aproximativ jumatate dintre copii au prezentat tuse, din car o treime a fost productiva. Dispneea si tahipneea nu au fost frecvente (Chiu). La prezentare, toti cei 21 de copii au avut valori normale ale hemoglobinei; 5 copii au prezentat leucopenie (23,8%), iar toate valorile neutrofilelor au fost normale. Doisprezece copii (57.1%) au avut limfopenie si cinci (23.8%) au avut trombocitopenie (Chiu). Dupa aceea, pe parcursul bolii, 19 copii (90.5%) au dezvoltat limfopenie, iar zece dintre ei (47.6%) au prezentat trombocitopenie usoara. Toti timpii partilali de tromboplastina activata, care au fost crescuti în timpul fazei acute la sase copii (28.6%) au revenit ulterior la nivelul normal. D-dimerii au fost anormali la 3 copii (14.3%). Toti copiii au prezentat functie renala normala. Au fost descope TGP anormale la doi copii (9.5%) la internare. O afectare biochimica hepatica usoara, definita ca o crestere de trei ori peste normalul TGP, cu un nivel normal de bilirubina, a fost observat la cinci copii (23.8%). Cinsprezece copii (71.4%) au prezentat un nivel de LDH ridicat, iar noua copii (42.9%) au avut un nivel ridicat de CPK (Chiu).

Tabelul 1. Manifestarile clinice la copii cu SRAS¹

Manifestare	No. copii(%)
Febra	19 (90.5)
Curbatura	13 (61.9)
Inapetenta	12 (57.1)
Frisoane	10 (47.6)
Tuse	9 (42.9)
Vertij	8 (38.1)
Rinoree	7 (33.3)
Sputa	3 (14.3)
Dispnee/tahipnee	3 (14.3)
Cefalee	3 (14.3)
Mialgii	2 (9.5)
Diaree	2 (9.5)
Odinofagie	1 (4.8)
Eruptie	1 (4.8)

¹Dupa Chiu: **Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong**

Atunci când se compara cei 11 copii sub 12 ani, cu cei 10 copii de peste 12 ani, grupul cel mai vârstnic a prezentat tuse mai redusa, oricum acesti copii au avut si temperaturi mai înnalte, o durata mai lunga a febrei, si ami multa indispozitie constitutională: curbatura si vertij. Au avut ceva modificari ale variabilelor de laborator, ce au inclus: numarul trombocitelor, TGP, LDH si CPK, toti au primit tratamnet steroidian. Modificarile radiografiilor pulmonare au necesitat o perioada mai lunga pentru rezolvare (Chiu).

Modificari Radiologice

În aceeasi serie, (Chiu), modificarile pneumonice ale radiografiilor pulmonare, au fost prezente la 10 copii (47.6%), la internare, dar toti cei 21 de copii au dezvoltat anormalitati radiografii toracice în decursul bolii. Modificarea radiologica principala a fost opacitatea de tip alveolar, cea mai frecventa prezentare a fost opacitatea focala unilaterala descoperita la 18 copii (85.7%). Doi copii (9.5%) au prezentat opacitati multi-focale unilaterale, iar unul (4.8%) a prezentat prindere bilaterala. Nu a existat nici un

pattern particular de distributie. Prinderea zonelor periferice a fost descoperita la sase copii (28.6%). Opacitatile gasite la radiografiile pulmonare ale copiilor, au demonstrat evidenta progresiei, cu o crestere în marime sau prindere de arii multiple la 18 copii (85.7%). Prinderea bilaterala a fost observata la zece copii (47.6%). Modificarile radiografice au fost maxime în ziua 6.5 +/- 2.7 dupa internare. La doi copii (9.5%) li s-au efectuat tomografii computerizate toracice de înalta rezolutie, din cauza unei suspiciuni clinice înalte de SRAS, desi radiografiile toracice au fost initial negative, ambele tomografii fiind anormale si aratând opacitati caracteristice în „geam mat” ce au fost descrise anterior la adulti (Chiu).

Tratament

Protocolul de tratament propus de Hon et al. este aratat în Tabelul 2. La aceasta serie, patru adolescenti, au necesitat oxigenoterpie si doi au necesitat ventilatie asistata, în timp ce nici unul dintre copii nu au necesitat suplimentarea cu oxigen (Hon). Dintre cei 21 de copii raportati de Chiu, numai doi (9.5%) au necesitat oxigen suplimentar. Nici unul dintre ei nu a necesitat ventilatie mecanica

Tabelul 2. Tratamentul copiilor cu SRAS*

Diagnosticul de SRAS suspectat la internare	Cefotaxim I.V., claritromicina oral si ribavirina oral (40 mg/kg/zi în 2-3 doze)
Persistenta febrei >48 ore	Prednisolon** oral (0,5 mg/kg/zi-2,0 mg/kg/zi)
Pacienti cu simptome moderate cu febra fluctuanta si curbatuura notabila	Ribavirina** I.V. (20 mg/kg/zi în 3 doze) si hidrocortizon**(2 mg/kg la 6 h) imediat dupa internare
Febra persistenta si deteriorare progresiva clinica sau radiologica	Metilprednisolon I.V. puls (10-20 mg/kg)
<p>* Dupa Hsu: Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children.</p> <p>** Ribavirina a fost administrata 1-2 saptamâni iar doza de corticosteroizi a fost scazuta timp de 2-4 saptamâni</p>	

Evolutia clinica

Evolutia pare sa fie mai usoara si mai scurta printre pacientii mai mici de 12 ani (Hon, Chiu). În plus, modificarile radiologice, sunt mai putin accentuate si în general se rezolva mai usor decât la adolescenti. Comparativ cu adultii si adolescentii, SRAS pare sa aiba o evolutie mai putin agresiva la copii mai tineri (Hon, Chiu). Este neclar motivul pentru care copii, evolueaza mai bine decât adultii si adolescentii infectati cu SRAS.

Referinte bibliografice:

1. Chiu WK, Cheung PC, Ng CK, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 279-83. <http://SARSReference.com/lit.php?id=12831407>
2. Health, Welfare & Food Bureau. SARS Bulletin 25 April 2003.(accesat pe 27 Aprilie 2003) <http://www.info.gov.hk/dh/diseases/ap/eng/bulletin0425.htm>
3. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003, 361:1701-3. Publicat online pe 29 Aprilie 2003. <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>