



Informazioni: dalle riviste

Fattori prognostici nella SARS

La sindrome acuta respiratoria grave (SARS: "severe acute respiratory syndrome") può assumere un decorso grave, evolvendo verso una sindrome da sofferenza acuta respiratoria (ARDS: "acute respiratory distress syndrome") e, in alcuni casi, in un quadro di insufficienza acuta multiorgano, con esito letale.

Al fine di identificare i fattori che influenzano la prognosi della SARS è stato recentemente studiato un gruppo di 165 pazienti con SARS confermata clinicamente e trattati nel periodo che va dal 3 marzo al 31 maggio 2003 (Zou Z, Yang Y, Chen J et al: **Prognostic factors for severe acute respiratory syndrome. A clinical analysis of 165 cases. Clin Infect Dis 2004; 38: 483**).

È stato osservato che, nei pazienti con SARS, con l'avanzare dell'età le funzioni compensatorie di cuore, polmoni, reni e altri organi subiscono un graduale declino, contemporaneamente al ridursi della tolleranza dell'ipossia. Questa condizione favorisce l'insorgere di una insufficienza multiorgano che rappresenta un importante fattore di rischio di obitus. La maggiore frequenza di ipertensione, coronariopatie e diabete che si verifica con l'avanzare degli anni accresce il rischio di esito infausto.

È stato rilevato che nel 90% dei pazienti pervenuti all'obitus si è verificata una diminuzione della conta delle piastrine fino a livelli inferiori a $10 \times 10^9/L$. Secondo gli autori la comparsa di una graduale trombocitopenia è un indice di aggravamento, con evoluzione verso una coagulazione intravascolare disseminata, inducendo a ritenere che, in queste circostanze, abbia un ruolo importante il danneggiamento della membrana dei capillari polmonari causato da una reazione infiammatoria locale polmonare mediata da macrofagi, neutrofilo e linfociti. Il danno capillare polmonare promuoverebbe l'aggregazione piastrinica e la formazione di microtrombi con conseguente diminuzione della conta delle piastrine e aumento del loro consumo.

Analogamente a quanto riportato in precedenti studi, anche di altri autori, nei pazienti deceduti Zou et al (*loc cit*) hanno osservato la formazione massiva di membrane trasparenti nelle cavità alveolari, con conseguente riduzione della compliance polmonare, aumento degli shunt intrapolmonari e squilibri tra ventilazione e perfusione. Questi eventi fisiopatologici si traducono clinicamente nelle massive consolidazioni del parenchima polmonare caratteristiche del quadro radiologico della SARS, nell'ipossiemia e nella dispnea; la frequenza respiratoria aumenta in questi pazienti proporzionalmente al numero dei lobi polmonari interessati.

Gli autori hanno osservato che i livelli sierici di lattico deidrogenasi (LDH), aspartato-aminotransferasi (AST) e creatin-chinasi (CK) aumentano in maniera significativa nel corso delle fasi avanzate di SARS nei pazienti che sono deceduti a confronto con quelli sopravvissuti. Gli autori ricordano, a questo proposito, che precedenti studi hanno dimostrato la presenza di particelle del coronavirus responsabile della SARS in cellule miocardiche e ciò collimerebbe con l'osservazione di aumento dell'isoenzima MB della CK (CK-MB) nelle fasi avanzate di SARS ad esito infausto.

Gli autori hanno osservato aumentati livelli di urea nel siero di pazienti con forme più gravi di SARS rispetto a quelli con prognosi migliore. Ciò collimerebbe con quanto osservato in precedenti studi che hanno dimostrato la presenza di coronavirus nelle cellule epiteliali dei tubuli renali, con rigonfiamento cellulare, necrosi tubulare, emorragie focali e infiltrazione linfocitaria. Gli autori ritengono che nella patogenesi di queste lesioni renali abbia un ruolo importante l'ipossia.

Gli autori concludono affermando che il rilievo dei fattori di rischio identificati consente di formulare un giudizio prognostico. Essi tuttavia riconoscono che questi criteri non possano essere applicati a pazienti che, prima della comparsa della SARS, siano in condizioni polmonari che comportino una grave ipossiemia oppure presentino una grave trombocitopenia primitiva o secondaria.

Recenti epidemie di gastroenterite acuta da norovirus

All'inizio del 2002 sono state segnalate in Europa numerose epidemie di gastroenterite acuta virale, attribuite a norovirus, osservate in ospedali e in navi da crociera. I norovirus comprendono molti virus a RNA privi di capsula che appartengono a un genere della famiglia *Caliciviridae* e che causano epidemie di gastroenterite acuta autolimitantesi e sono altamente contagiose. Fin dall'anno 2001 un gruppo di laboratori della European Food-borne Viruses Network ha studiato epidemie di gastroenterite acuta segnalate in Europa ponendo particolare attenzione ai norovirus. Recentemente questo gruppo ha raccolto i dati di numerosi laboratori europei allo scopo di 1) stabilire se nel 2002 vi è stato un numero di epidemie da norovirus superiore a quello degli anni precedenti, 2) se è stata osservata una diversa stagionalità, 3) quali ceppi di norovirus sono stati associati alle recenti epidemie e 4) se i ceppi predominanti nel 2002 sono differenti da quelli degli anni precedenti (Lopman B, Vennema H, Kohli E, et al for the European Food-borne Viruses Network. **Incidence in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of norovirus variant. Lancet 2004; 363: 682**).

È stato osservato che i dati epidemiologici e virologici provenienti da Olanda, Germania, Inghilterra e Galles hanno dimostrato nel 2002 un quadro simile di aumento di epidemie da norovirus attribuite a un nuovo genogruppo denominato II4 variante. Questa variante era già stata notata inizialmente in Olanda e in Germania, per diffondersi successivamente nel corso dell'anno in tutta Europa. Gli autori ricordano che il genogruppo II4 ha predominato in altre epidemie di gastroenterite acuta verificatesi in molti paesi fin dal 1996; nel 2002 è stata documentata l'emergenza di un nuovo ceppo variante del gruppo II4.

Gli autori ritengono che questa nuova variante possa essere più virulenta e più stabile nell'ambiente rispetto ai ceppi precedenti e che la stagionalità invernale osservata nel 2002 sia probabilmente dovuta a vari fattori associati, come 1) sopravvivenza del virus in particolari situazioni ambientali e sociali che favoriscono il contagio interumano e attraverso gli alimenti, 2) diffusione inter-ospedaliera e 3) affollamento invernale degli istituti di ricovero.

Gli autori hanno preso in considerazione la possibilità che l'aumento delle epidemie osservato nel 2002 sia un artefatto dovuto alla accresciuta vigilanza o a modificazioni della qualità "microbiologica" degli alimenti o a diminuito controllo delle infezioni ospedaliere. Lopman et al (*loc cit*) ritengono che le epidemie da norovirus del 2002 possano rappresentare un nuovo esempio del modo di introduzione di un virus nella comunità, tenendo presente che i norovirus sono ubiquitari, causano estese epidemie nelle istituzioni, sono altamente contagiosi e stabili nell'ambiente esterno e danno luogo a un'immunità di breve durata. Gli autori, pur riconoscendo di non comprendere il meccanismo dell'emergenza della variante identificata, ritengono che la sua diffusione si associ a epidemie da contagi interumani e sono propensi a scartare l'ipotesi di una trasmissione attraverso gli alimenti, ricordando, al riguardo, che nel 2002 non vi sono state grandi epidemie da trasmissione alimentare. Gli autori ritengono inoltre che siano necessari ulteriori studi per stabilire se l'infezione causata dalla nuova variante identificata sia più grave e per determinare se esistano mutazioni genomiche del virus, ad esempio nel gene per la capside, e se queste mutazioni siano responsabili della vitalità e della caratteristica antigene del virus.

Nel commentare questi risultati Kirkwood (**Kirkwood C: Viral gastroenteritis in Europe: a new norovirus variant? Lancet 2004; 363: 671**) si domanda se la predominanza del genogruppo II4 non sia dovuta semplicemente alla specificità della reazione polimerasica a catena in trascrittasi inversa (RT-PCR) adoperata per l'identificazione della variante. L'autore ricorda, a questo proposito, che attualmente manca una tecnica di RT-PCR considerata ideale e che recentemente dal confronto di vari metodi è risultata una sensibilità complessiva variabile dal 58 all'85% per il genogruppo II dei norovirus; ciò ha reso spesso necessario il ricorso a una seconda prova nello screening di campioni negativi. Nel caso dei risultati di Lopman et al (*loc cit*) la diversità delle procedure seguite nell'esecuzione dell'RT-PCR potrebbe, secondo Kirkwood (*loc cit*), avere influito sui risultati. L'autore conclude affermando che le caratteristiche dei norovirus (vitalità e stabilità nell'ambiente esterno) e la possibilità che questi virus possano diffondersi per lunghi periodi dopo la regressione della sintomatologia gastroenterica, accrescono la possibilità di trasmissione e l'emergenza di ceppi specifici in determinate aree geografiche.

Sindrome metabolica e danno renale

Numerosi studi epidemiologici e clinici hanno delineato una frequente associazione di anomalie metaboliche e cardiovascolari caratterizzata da obesità addominale, dislipidemia con ipertrigliceridemia e basso livello di HDL-colesterolo, ipertensione e insulinoresistenza

e/o intolleranza glicidica. A queste quattro componenti sono stati recentemente aggiunti uno stato proinfiammatorio e uno stato protrombotico [**Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143**]. Questa associazione ha ricevuto il termine di "sindrome metabolica" (SM) che ha sostituito i precedenti "sindrome X", "sindrome da insulinoresistenza" e "sindrome metabolica cardiovascolare".

È stato dimostrato che la SM comporta un aumentato rischio di diabete e di malattie cardiovascolari e la sua frequenza è andata aumentando negli ultimi anni parallelamente all'incremento della popolazione obesa nei paesi occidentali.

Recentemente è stata presa in considerazione l'associazione dell'SM con le nefropatie croniche in una vasta popolazione di adulti (**Chen J, Muntner P, Hamm L et al: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med 2004; 140: 167**).

Gli autori ritengono trattarsi di SM quando in un paziente sono presenti tre delle condizioni patologiche che fanno parte delle sindrome; essi inoltre definiscono nefropatia cronica un filtrato glomerulare inferiore a 60 mL/min per 1,73 m² e microalbuminuria un rapporto albumina/creatinina da 30 a 300 mg/g nelle urine. Sono stati esaminati 6217 soggetti con nefropatie croniche e 6125 con microalbuminuria; i partecipanti allo studio erano tutti di età superiore ai 20 anni.

È stato osservato che nel 34,1% dei soggetti studiati era presente ipertensione arteriosa, nel 13,4% aumentato livello glicemico, nel 30,1% ipertrigliceridemia, nel 37,3% diminuito livello di HDL-colesterolo e nel 38,1% obesità addominale. È stato inoltre notato che il livello medio di creatinina sierica e il valore medio del rapporto albumina/creatinina nelle urine sono risultati più elevati, mentre è risultato più basso il filtrato glomerulare stimato nei soggetti con SM rispetto a quelli senza la sindrome. Nel complesso la percentuale dei pazienti con nefropatie croniche o microalbuminuria è stata significativamente più alta in quelli con SM. È stato rilevato che il rischio di nefropatie croniche e microalbuminuria aumenta progressivamente con l'aumentare del numero delle componenti della SM e che questa correlazione è indipendente dall'età, dal sesso, dall'etnia e da altri potenziali fattori di rischio di danno renale, come uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), fumo di tabacco e inattività fisica.

Gli autori ritengono che questi risultati si aggiungano a quelli, clinici e sperimentali, che hanno documentato significative correlazioni tra nefropatie croniche e singole componenti della SM e concludono sostenendo la necessità di ulteriori studi che valutino l'effetto della prevenzione e del trattamento della SM sul rischio di nefropatie croniche e di microalbuminuria.