

Funzione polmonare e condizioni di salute ad un anno nei pazienti sopravvissuti alla SARS (sindrome respiratoria acuta grave)*

Kian-Chung Ong, MD; Alan Wei-Keong Ng, MD; Lawrence Soon-U Lee, MD; Gregory Kaw, MD; Seow-Khee Kwek, MMed; Melvin Khee-Shing Leow, MD; Arul Earnest, MSc

Obiettivi dello studio: Valutazione della funzione respiratoria a lungo termine e delle condizioni di salute in una coorte di pazienti identificati in modo prospettico e sopravvissuti alla SARS (sindrome respiratoria acuta grave).

Disegno: Studio di coorte prospettico di follow-up.

Sede: Un ospedale affiliato all'università.

Pazienti: 95 pazienti guariti dalla SARS sono stati valutati tutti un anno dopo la dimissione dall'ospedale.

Parametri misurati: Lo studio prevedeva la misurazione dei volumi polmonari statici e dinamici, la determinazione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) e la valutazione dello stato di salute attraverso il questionario respiratorio St. George (SGRQ).

Risultati: 11 pazienti (12%) presentavano lieve riduzione della capacità vitale forzata (FVC), 20 (21%) presentavano lieve riduzione della FEV₁, 5 (5%) presentavano lieve riduzione del rapporto FEV₁/FVC e 17 (18%) lieve alterazione della DLCO. Un solo paziente (1%) presentava una riduzione moderata della capacità vitale forzata (FVC), uno (1%) aveva una riduzione moderata del rapporto FEV₁/FVC e 3 pazienti (3%) presentavano un'alterazione moderata della DLCO. Nei restanti 59 pazienti (63%) non sono state rilevate alterazioni della funzione respiratoria. I punteggi medi in termini di attività ($p < 0,001$), impatto ($p < 0,001$) e nel totale ($p < 0,001$), erano significativamente maggiori (cioè peggiori) rispetto alla popolazione sana equivalente.

Conclusioni: Un anno dopo la guarigione dalla SARS sono state riscontrate alterazioni della funzione respiratoria in circa un terzo dei pazienti. Lo stato di salute dei pazienti sopravvissuti alla SARS era significativamente peggiore rispetto a quello della popolazione sana. Ancora non è definito quale sia il maggior determinante di morbilità nei pazienti guariti dalla SARS.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 4:46-53)

Parole chiave: studi di follow-up; valutazione dei risultati polmonite; insufficienza respiratoria

Abbreviazioni: ATS = American Thoracic Society; CoV = coronavirus; DLCO = capacità di diffusione del monossido di carbonio; FIO₂ = frazione di O₂ inspirata; LDH = lattato deidrogenasi; SARS = sindrome respiratoria acuta grave; SGRQ = St. George respiratory questionnaire; TLC = capacità polmonare totale

La sindrome respiratoria acuta grave (SARS) è una condizione clinica descritta di recente causata da un'infezione da coronavirus (CoV)¹ e caratterizzata da polmonite atipica e da trasmissione nosocomiale molto rapida.

Riconosciuta per la prima volta nel marzo 2003, la SARS si è diffusa in tutto il mondo causando molte

epidemie importanti con una mortalità totale dell'11%² ma è stata contenuta in meno di 4 mesi. Anche se la malattia è stata contenuta con successo da più di un anno, sono stati pubblicati pochi dati sulle condizioni cliniche dei pazienti sopravvissuti alla malattia. Molti studi³⁻⁹ hanno riportato la persistenza di sintomi e di alterazioni funzionali e radiologiche nelle settimane e nei mesi di follow-up dopo la dimissione dall'ospedale ma la prevalenza e la gravi-

*Dal Departments of Respiratory Medicine (Dott. Ong e Ng), Infectious Diseases (Dott. Lee), Diagnostic Radiology (Dott. Kaw), Psychological Medicine (Dott. Kwek), General Medicine (Dott. Leow), and Clinical Epidemiology (Sig. Earnest), Tan Tock Seng Hospital, Singapore.

Questa ricerca è stata finanziata da una borsa di studio della A*STAR Biomedical Research Council.

Manoscritto ricevuto il 19 settembre 2004; revisione accettata il 18 gennaio 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Kian-Chung Ong, KCong Chest and Medical Clinic, Mount Elizabeth Medical Centre, 3 Mount Elizabeth #12-03, Singapore 228510; e-mail: ongkianchung@yahoo.com.sg
(CHEST 2005; 128:1393-1400)

tà delle sequele a lungo termine della SARS rimangono ampiamente sconosciute. Poiché è noto che, nei pazienti sopravvissuti ad altre cause di danno polmonare acuto (ALI),^{10,11} la funzione respiratoria migliora fino ad un anno dopo la dimissione dall'ospedale, è doveroso condurre studi a lungo termine per determinare la persistenza di alterazioni della funzione respiratoria e capire se queste stesse alterazioni possano contribuire ad un danno permanente ed alla disabilità. Dato che la maggior parte dei pazienti con SARS sopravvive alla malattia² e che le persone che se ne ammalano sono per lo più medici, infermieri e personale sanitario, un'ulteriore motivazione per l'identificazione della morbilità tra i sopravvissuti può essere fatta in considerazione di un indennizzo.

L'obiettivo dello studio è stato quello di caratterizzare la funzione respiratoria e lo stato di salute a lungo termine in una coorte di pazienti identificata prospetticamente sopravvissuti alla SARS a Singapore.

MATERIALI E METODI

Selezione dei pazienti

L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha riportato 206 casi di SARS a Singapore dal 26 giugno 2003.¹² Secondo la definizione dell'OMS, in tutti questi pazienti era stata diagnosticata una *probabile SARS*¹³ e sono stati ricoverati in un unico ospedale (Tan Tock Seng Hospital). I pazienti sopravvissuti ad un anno dalla dimissione erano idonei per l'arruolamento nello studio se di età ≥ 21 anni. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che erano rimasti immobilizzati prima del ricovero per SARS, con una storia di resezione polmonare o di patologia neurologica o psichiatrica documentata. Prima di eseguire le prove di funzione respiratoria è stato ottenuto il consenso informato dai pazienti. Lo studio è stato approvato dal comitato etico.

Per lo studio sono stati valutati centosettantaquattro pazienti consecutivi sopravvissuti alla SARS. Ventisette sono stati esclusi per i motivi elencati nella Figura 1. Diciassette non sono stati rintracciati e sette erano all'estero nel periodo dello studio. La diagnosi di SARS è stata confermata dalla sierologia positiva per il CoV-SARS in tutti eccetto 1 dei 94 pazienti arruolato nello studio.

Prove di funzionalità respiratoria

Le prove di funzionalità respiratoria ad un anno dalla dimissione comprendevano la spirometria la misurazione della capacità polmonare totale e la capacità polmonare di diffusione del monossido di carbonio. Il protocollo e le attrezzature utilizzate in questo studio erano simili a quelli utilizzati in precedenti studi su pazienti affetti da SARS.⁹ La spirometria è stata eseguita secondo gli standard consigliati.¹⁴ Tutte le prove di funzionalità respiratoria sono state eseguite lo stesso giorno e con i pazienti seduti e dopo che il paziente aveva risposto al questionario sullo stato di salute. Sono state misurate la FVC e la FEV₁ con uno spirometro clinico (Vmax229; SensorMedics; Yorba Linda, CA) secondo i criteri standard.¹⁵ La DLCO è stata determinata con la tecnica del respiro singolo di CO¹⁶ attraverso un analizzatore ad infrarosso (Vmax 229). La DLCO è stata aggiustata per una con-

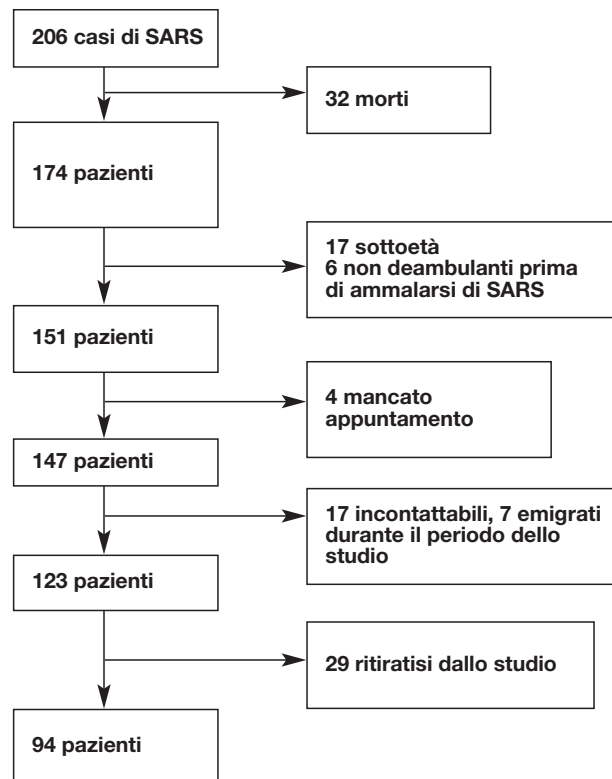


FIGURA 1. Arruolamento dei pazienti e follow up 3 mesi dopo la dimissione ospedaliera

centrazione di emoglobina di 14,6 g/dL per gli uomini e di 13,4 g/dL per le donne.¹⁶ Le misurazioni della spirometria, dei volumi polmonari e della DLCO sono state espresse come percentuali dei valori normali previsti utilizzando i valori di riferimento presi dalle equazioni di predizione di Chia e coll.¹⁷ e Poh e Chia.¹⁵ Il calcolo dell'alterazione è stato fatto in base alle indicazioni dell'American Thoracic Society (ATS)¹⁹ per la valutazione del danno/disabilità secondario a malattie respiratorie.

Misurazione dello stato di salute

Tutti i pazienti idonei hanno completato il questionario respiratorio di San George (SGRQ) nella versione Singapore in inglese. L'SGRQ è un questionario standardizzato, compilato dal paziente stesso, specifico sullo stato di salute dell'apparato respiratorio e contenente 50 voci e 76 risposte pesate; è suddiviso in tre sottogruppi: sintomi (8 voci), attività (16 voci) e conseguenze (26 voci). Il punteggio dell'SGRQ è stato calcolato mediante degli algoritmi consigliati dal suo ideatore. Per ogni sottogruppo e per tutto il questionario il punteggio andava da 0 (nessuna alterazione) a 100 (alterazione massima). Come valori di riferimento sono stati utilizzati i punteggi medi ottenuti da un campione di persone (n = 74) di età compresa tra 17 e 80 anni (media = 46) senza storia di pregresse malattie respiratorie (FEV₁ medio = 95%) (P.W. Jones; Scoring Manual of the SGRQ, maggio 2003).

Analisi statistica

Il confronto tra gruppi è stato eseguito con il test *t* di Student per le variabili continue con distribuzione normale e con il test U di Mann-Whitney per le variabili continue senza distribuzione

normale. Il modello di regressione normale è stato utilizzato per studiare l'associazione tra indicatori prognostici di SARS noti e la funzione respiratoria ad un anno, così come l'associazione tra i parametri della ventilazione meccanica nella fase acuta della malattia e la funzionalità polmonare ad un anno. I risultati sono stati riportati come media \pm DS. Il livello convenzionale di significatività statistica usato per tutte le analisi era di 0,05.

RISULTATI

Le caratteristiche di base dei pazienti arruolati nel corso del ricovero per SARS sono elencate nella Tabella 1. Quarantasette su 94 (50%) erano operatori sanitari. La media (\pm DS) della percentuale di polmone coinvolto basato sul peggior radiogramma del torace eseguito nella fase acuta di malattia e calcolata con un sistema di punteggio simile a quello di Wong e coll.²⁰ era di 40,6% \pm 29,9%. Per 11 pazienti (12%) si è reso necessario il ricovero in UTI e la media del rapporto PaO₂/FIO₂ in UTI era \leq 200 durante ventilazione meccanica con PEEP \geq 5 cm H₂O ed evidenza di alterazioni parenchimali in tutti i quattro quadranti visibili al radiogramma del torace. In totale 7 pazienti (7%) avevano una storia di fumo di sigaretta, 19 (20%) avevano un'anamnesi positiva per malattie preesistenti di rilievo. Le quattro malattie più frequenti erano l'ipertensione (6 pazienti), l'asma bronchiale (5 pazienti) la tubercolosi polmonare trattata (3 pazienti) e il diabete mellito (2 pazienti).

Confrontando i pazienti sopravvissuti alla SARS arruolati in questo studio con quelli non inclusi non è stata rilevata alcuna differenza significativa di età, sesso, uso di steroidi o gravità della fase acuta della malattia come indicato dal tempo di degenza, dalla necessità di terapia intensiva e di ventilazione meccanica e dal più alto livello di LDH sierica rilevato (Tabella 2). Nei 7 pazienti arruolati in cui è stata necessaria la ventilazione meccanica la durata media di

quest'ultima è stata di 15 giorni rispetto agli 11 giorni nei 5 pazienti degli 80 sopravvissuti che non erano stati inclusi in questo studio. Tale differenza nella durata media della ventilazione meccanica nei due sottogruppi non è risultata statisticamente significativa ($p = 0,443$).

Ad un anno dalla dimissione ospedaliera per quanto riguarda i sintomi respiratori presenti almeno da qualche giorno ad un mese nell'anno precedente, 28 pazienti (30%) riferivano tosse, 19 (20%) abbondante espettorato, 28 (30%) dispnea e 7 (7%) ronchi occasionali. L'indice medio di massa corporea del gruppo all'epoca era pari a 23,4 \pm 4,5.

I risultati delle prove di funzionalità respiratoria dei 94 pazienti sono riassunti nella Tabella 3. Le medie dei volumi espiratori forzati, dei volumi polmonari statici e della capacità di diffusione erano tutte nei limiti della norma ($> 80\%$ del previsto). Tuttavia sono stati rilevati molti casi di alterazione dell'FVC, FEV₁, rapporto FEV₁/FVC e DLCO. Secondo i criteri per la valutazione delle alterazioni respiratorie¹⁹ dell'ATS, 11 pazienti (12%) presentavano alterazioni lievi dell'FVC, 20 (21%) presentavano alterazioni lievi dell'FEV₁, 5 (5%) presentavano alterazioni lievi del rapporto FEV₁/FVC e 17 (18%) presentavano alterazioni lievi del DLCO. Un solo paziente (1%) presentava una riduzione moderata della capacità vitale forzata (FVC), uno (1%) aveva una riduzione moderata del rapporto FEV₁/FVC e 3 pazienti (3%) presentavano un'alterazione moderata della DLCO. Dato che vi sono stati casi di pazienti con alterazioni in più di una delle quattro variabili il numero di pazienti con alterazioni da lievi a moderate secondo l'ATS era rispettivamente di 30 (32%) e 5 (5%). La Tabella 4 mostra i dati sulla funzione respiratoria dei 35 pazienti che hanno presentato alterazioni. La maggior parte delle alterazioni della FEV₁ e dell'FVC suggeriscono un'alterazione di tipo restrittivo

Tabella 1—Caratteristiche dei pazienti con SARS al ricovero ospedaliero (n = 94)*

Variabile	Valori
Età, anni	37,0 \pm 12,0
Sesso maschile, %	26
Fumatori, %	7
Malattie mediche pregresse, %	20
Malattie polmonari pregresse, %	9
Tempo di degenza, giorni	13,0 \pm 14,5
Ricovero in UTI, %	12
Valore sierico più elevato di LDH, U/L	664,5 \pm 454,5
Terapia con ribavirina, %	54
Terapia con steroidi, %	10

*Valori espressi come media \pm DS o in unità, dove non espressamente indicato.

Tabella 2—Confronto tra i pazienti sopravvissuti alla SARS inclusi e quelli non inclusi nello studio*

Variabile	Pazienti arruolati (n = 94)	Pazienti esclusi (n = 80)	Valore di p
Età, anni	37,0 \pm 12,0	37,6 \pm 18,2	0,969
Sesso maschile, %	26	30	0,556
Tempo di degenza, giorni	13,0 \pm 14,5	19,9 \pm 21,4	0,187
Ricovero in UTI, %	12	10	0,519
Ventilazione meccanica %	7	6	0,747
Valore sierico più elevato di LDH, U/L	664,5 \pm 454,5	690,0 \pm 440,5	0,305
Terapia con steroidi, %	10	8	0,534

*Valori espressi come media \pm DS o in unità dove non espressamente indicato.

Tabella 3—Risultati delle prove di funzionalità polmonari un anno dopo la dimissione ospedaliera (n = 94)*

Variabile	Risultati
FVC	
L	2,9 ± 0,7 (1,7–5,4)
% del predetto	99,1 ± 15,5 (53,0–131,0)
FEV ₁	
L	2,5 ± 0,6 (1,3–4,3)
% del predetto	93,4 ± 14,4 (61,0–119,0)
FEV ₁ /FVC %	85,6 ± 7,6 (59,0–99,0)
TLC	
L	4,3 ± 0,9 (2,7–6,9)
% del predetto	98,4 ± 14,4 (68,0–133,0)
RV	
L	1,3 ± 0,4 (0,3–2,4)
% del predetto	97,2 ± 31,3 (16,0–175,0)
FRC	
L	2,2 ± 0,6 (1,0–4,0)
% del predetto	96,1 ± 19,4 (47,0–144,0)
VC	
L	3,0 ± 0,7 (1,7–5,5)
% del predetto	103,0 ± 15,0 (66,0–135,0)
DLCO	
mL/min/mm Hg	7,3 ± 1,8 (3,5–13,0)
% del predetto	88,8 ± 15,2 (48,0–134,0)
DLCO/VA ratio	
mL/min/mm Hg	1,7 ± 0,3 (0,8–2,6)
% del predetto	84,6 ± 14,3 (43,0–127,0)

*Valori espressi come media ± DS (range). FRC = capacità funzionale residua; RV = volume residuo; VA = volume alveolare; VC = capacità vitale.

ma solo in 8 pazienti la capacità polmonare totale era < 80% dei valori previsiti. Due pazienti presentavano un'alterazione di tipo ostruttivo con un rapporto FEV₁/FVC < 70% e uno di loro (pazienti n. 17, Tabella 4) aveva una storia di asma bronchiale non controllato. L'altro paziente (pazienti n. 12, Tabella 4) era un forte fumatore. Nessuno degli altri pazienti con alterazioni respiratorie era fumatore attuale o pregresso. Le malattie preesistenti che potrebbero aver influito sulla funzione respiratoria nei pazienti che presentavano alterazioni sono elencate nella Tabella 4.

La Tabella 5 mostra i dati in serie delle prove di funzionalità respiratoria di 17 pazienti di questo studio valutati 3 mesi dopo la dimissione ospedaliera e ad un anno.⁹ La DLCO media è migliorata significativamente dell'8,3% (p = 0,047) ad un anno ma non sono state rilevate modificazioni di rilievo nelle altre variabili di funzionalità respiratoria di questi 17 pazienti.

Nel confronto tra la funzione respiratoria dei pazienti che avevano richiesto il ricovero in UTI e la ventilazione meccanica durante il ricovero per SARS e quella dei pazienti che non ne avevano avuto l'indicazione, non sono state rilevate differenze significative nell'FVC, nel rapporto FEV₁/

FVC e nel DLCO. Attraverso l'analisi multivariata per analizzare l'associazione degli indicatori prognostici noti di SARS,² in particolare età, sesso, comorbidità, LDH sieriche, livelli di ribavirina e uso di steroidi, con la funzionalità polmonare ad 1 anno, abbiamo osservato che solo l'età era associata in modo significativo con l'FVC prevista (incremento annuale di -0,34; intervallo di confidenza del 95% da 0,6 a 0,08; p = 0,01) e con il FEV₁ previsto (incremento annuale di -0,26; intervallo di confidenza del 95% da -0,5 a 0,01; p = 0,04) ma nessuno dei fattori prognostici erano associati significativamente alla percentuale di DLCO. Tra i pazienti che avevano richiesto il ricovero in UTI e la ventilazione meccanica non è stata rilevata alcuna associazione significativa tra la durata della ventilazione meccanica, il rapporto PaO₂/FIO₂ al momento del ricovero in UTI, l'uso di steroidi e i parametri di funzione respiratoria ad un anno dalla dimissione ospedaliera. Tutti i 94 pazienti hanno completato il questionario SGRQ. I punteggi del questionario in ambiti diversi dai "sintomi" erano significativamente più elevati (cioè peggiori) di quelli della popolazione di controllo (Tabella 6).

DISCUSSIONE

In circa in un terzo dei pazienti guariti dalla SARS ad un anno dalla guarigione è presente un certo grado di alterazione della funzione respiratoria. Le più comuni alterazioni della funzione respiratoria riguardavano il FEV₁ e la DLCO. Da quanto rilevato attraverso il questionario SGRQ, i pazienti sopravvissuti alla SARS riferivano un peggioramento significativo dello stato di salute rispetto alla popolazione sana.

Fino ad oggi, ci sono pochi studi^{3-6,9} sui risultati funzionali nei pazienti in fase di guarigione dalla SARS e nessuno di questi ha valutato i risultati al tempo uniforme di un anno. Nel valutare i risultati a lungo termine dopo un danno polmonare acuto è importante cercare di arruolare i pazienti in modo consecutivo con intervalli di studio ben precisi, in quanto esiste la possibilità di un bias di selezione di pazienti più gravi con alterazioni delle prove di funzionalità respiratoria se lo studio ha arruolato quelli che erano ritornati al controllo per il follow-up. In un precedente studio prospettico⁹ sulle prove di funzionalità respiratoria in 46 pazienti guariti dalla SARS ad una data precisa comune a tutti di 3 mesi dopo la dimissione ospedaliera, abbiamo riscontrato in 7 pazienti (15%) lieve alterazione dell'FRC, in 12 (26%) lieve alterazione del FEV₁, in 17 (37%) lieve alterazione della DLCO. In generale, sono state rilevate alterazioni respiratorie nella metà dei pazienti guariti dalla SARS 3 mesi dopo la dimissione ospe-

Tabella 4—Dati clinici e respiratori dei pazienti con alterazione della funzione respiratoria (n = 35)*

Paziente N.	Età, anni	Malattie preesistenti	FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC, %	DLCO	TLC
1	30		106	82	73	80	98
2	26		72	75	99	105	68
3	29	Asma	79	79	89	69	79
4	43		85	78	84	91	95
5	51		72	71	85	92	80
6	50		53	61	95	79	84
7	73		105	118	88	48	90
8	37		85	85	85	63	76
9	37	Asma	99	88	76	78	96
10	23		105	106	97	72	113
11	43		85	78	84	91	95
12	69		91	68	60	62	91
13	50		72	75	90	55	79
14	28		105	88	79	73	107
15	23		107	110	99	71	112
16	42	Tubercolosi polmonari	79	74	84	83	75
17	57	Asma, ipertensione	88	62	59	80	118
18	51		76	75	86	134	99
19	43	Ipotiroidismo	89	79	81	80	89
20	31		107	95	83	72	105
21	56		82	82	83	66	78
22	45		78	71	82	98	91
23	22	Tubercolosi polmonare	75	74	96	62	97
24	40		75	69	83	84	77
25	26		87	74	81	85	96
26	49	Valvulopatia, ipertensione	67	66	86	78	78
27	56		102	81	69	82	119
28	54		124	102	70	96	91
29	34		129	113	82	76	126
30	24		131	116	86	77	117
31	29		101	76	70	105	118
32	38		76	77	92	76	82
33	23		84	84	96	75	84
34	35		85	79	86	76	83
35	61		93	105	92	54	82

*Valori espressi in % del predetto, dove non espressamente indicato, VHD = valvulopatia.

daliera. Il riscontro in questo studio di alterazioni persistenti della funzione respiratoria in un numero significativo di pazienti con pregressa SARS ad un anno dalla dimissione ospedaliera è rilevante, non solo per il follow-up a lungo termine e la gestione di questi pazienti ma anche come dato saliente di un'alterazione respiratoria permanente che può conseguire ad un'infezione acuta. La polmonite virale di solito si risolve senza sequele cliniche o radiologiche, mentre le sequele radiologiche correlate alla SARS sembrano essere piuttosto comuni tra i sopravvissuti, come osservato in parecchi studi.^{8,21} Il riscontro di una maggiore prevalenza di alterazioni dei volumi polmonari dinamici rispetto all'alterazione della DLCO in questo studio, insieme con un significativo miglioramento della DLCO ma non dei volumi polmonari dinamici nelle prove di funzionalità respiratoria di un sottogruppo dei nostri pazienti, suggerisce l'ipotesi che la DLCO possa migliorare nel tempo. Al contrario è più probabile

che le alterazioni ventilatorie persistano a lungo. Questo sembra essere in contrasto con il dato che emerge da numerose review^{22,23} eseguite su pazienti guariti dall'ARDS che documentano, come alterazione più comune riscontrata, la persistenza di una lieve riduzione di DLCO che si mantiene bassa anche nei follow-up a lungo termine. È interessante notare che tutti gli articoli su pazienti sopravvissuti all'ARDS, che riportano valori di volumi polmonari normali o bassissime percentuali di alterazioni sia ostruttive che restrittive, sono stati pubblicati in passato, probabilmente quando le coorti erano più eterogenee ed il danno polmonare nella popolazione guarita era probabilmente meno grave.²⁴⁻²⁶ In studi più recenti la proporzione di pazienti con alterazioni ventilatorie è stata costantemente più elevata, dal 18% al 33% per la patologia ostruttiva e dal 15% al 45% per quella restrittiva.²⁷⁻³⁰ In particolare, Neff e coll.³¹ hanno riportato il dato che le alterazioni funzionali residue, ostruttiva e restrittiva, erano

Tabella 5—Dati in serie dei pazienti con alterazione della funzione respiratoria valutati dopo 3 mesi e rivalutati 1 anno dopo la dimissione ospedaliera (n = 17)*

Paziente N.	3 mesi				1 anno			
	FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC, %	DLCO	FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC, %	DLCO
1	91	90	90	72	97	89	83	111
2	89	77	81	70	87	74	81	85
3	109	93	80	78	105	88	79	73
4	90	78	79	84	97	86	81	89
5	72	71	87	78	67	66	86	78
6	93	92	88	105	88	62	59	80
7	90	64	61	52	93	105	92	54
8	78	90	94	72	102	106	87	91
9	89	91	92	54	75	69	83	84
10	75	76	93	77	84	84	96	75
11	80	82	84	70	79	74	84	83
12	94	100	89	70	124	109	82	83
13	78	71	83	80	106	107	87	112
14	88	86	94	74	115	111	93	82
15	76	74	87	65	75	74	96	62
16	117	104	82	67	85	79	86	76
17	80	79	87	88	89	79	81	80

*Valori espressi in % del predetto, dove non espressamente indicato.

comuni (25% dei pazienti con ciascun tipo di patologia) nei pazienti sopravvissuti all'ARDS grave e che solo il 12,5% dei pazienti aveva alterazione della DLCO.

L'eziologia precisa della disfunzione respiratoria nei pazienti guariti dalla SARS non è nota. Le sequele polmonari dell'ARDS includono la fibrosi polmonare ma anche la polmonite organizzata e la bronchiolite obliterante che potrebbero contribuire alla morbilità nei pazienti guariti dall'ARDS.³² Inoltre, anche la debolezza neuromuscolare può contribuire alla riduzione della funzione respiratoria.³³ Un recente studio,⁸ che ha confrontato i reperti della TAC ad alta risoluzione con la funzione respiratoria in un gruppo di pazienti durante la fase precoce di guarigione dalla SARS (cioè da 25 a 38 giorni dopo la dimissione ospedaliera), ha messo in evidenza la correlazione tra FEV₁, FVC, TLC, volume residuo e DLCO con la gravità del quadro "a vetro smerigliato"

Tabella 6—Punteggi degli ambiti del questionario SGRQ nei pazienti sopravvissuti alla SARS rispetto alla popolazione sana*

Ambito	Sopravvissuti alla SARS	Soggetti sani	Valore di p
Totale	15,1 ± 16,1	6	0,001
Sintomi	15,1 ± 18,4	12	0,104
Attività	22,7 ± 22,8	9	0,001
Impatto	10,7 ± 14,8	2	0,001

*Valori espressi come media ± DS dove non espressamente indicato.

e della fibrosi. La presenza di fibrosi era associata a parametri di funzionalità polmonare significativamente più bassi. Sarebbe interessante confrontare le modificazioni funzionali e strutturali nella fase tardiva della guarigione dei pazienti sopravvissuti alla SARS per verificare se persiste una simile correlazione e se queste modifiche sono differenti da quelle osservate nei pazienti sopravvissuti all'ARDS non correlata alla SARS.

Al contrario dei risultati di un precedente studio,⁵ in cui i pazienti erano stati valutati ad un tempo medio di 28 giorni dopo la dimissione ospedaliera, ad un anno nei pazienti sopravvissuti alla SARS del nostro studio non abbiamo riscontrato punteggi significativamente peggiori nell'ambito dei "sintomi" del questionario SGRQ. Probabilmente questo si può attribuire ad un miglioramento dei sintomi stessi con il passare del tempo. Nei diversi studi condotti su pazienti sopravvissuti all'ARDS, è noto che quasi tutti sono ancora sintomatici all'atto della dimissione ospedaliera e che esiste un miglioramento significativo nella maggior parte di essi dopo il primo anno.¹¹ Inoltre i pazienti sopravvissuti all'ARDS sono anche molto meno sintomatici degli altri pazienti con malattie respiratorie croniche.¹¹ Tuttavia, il punteggio medio di "attività" dei nostri pazienti, che misura le limitazioni nell'attività fisica quotidiana, e i punteggi medi di "effetti", riguardanti un ampio numero di limitazioni dell'attività psicosociale, rimangono significativamente peggiori se confrontati con la popolazione sana. La morbilità nei pazienti guariti dalla SARS può originare anche

da cause extrapolmonari. In un precedente studio⁹ che valutava la funzione respiratoria e la capacità di eseguire un esercizio fisico su pazienti della stessa coorte non abbiamo riscontrato una limitazione funzionale conseguente a problemi selettivamente respiratori; infatti solo un ristretto numero di pazienti presentava desaturazione significativa durante esercizio. Perciò, è probabile che la disabilità espressa in questo studio da un punteggio maggiore (cioè peggiore) nell'ambito "attività" del questionario SGRQ non sia specifica di malattie polmonari intrinseche, soprattutto in considerazione del fatto che tale disabilità nei nostri pazienti era modesta, ma può essere attribuita a qualsiasi altra causa di limitazione fisica, come la perdita/debolezza muscolare o malattia neuromuscolare. La miopatia da corticosteroidi può essere un ulteriore fattore concausale anche se solo un piccolo numero dei nostri pazienti aveva ricevuto steroidi durante la malattia.

In questo studio, ci sono molte limitazioni che vorremmo evidenziare. Per prima cosa l'eterogeneità della malattia polmonare acuta insieme alla definizione stessa di SARS possono rendere conto della variabilità osservata nelle sequele polmonari ed extrapolmonari tra i nostri pazienti. In secondo luogo, la proporzione di pazienti che non hanno dato il consenso allo studio può aver condotto ad un bias selezionando i pazienti più gravi. Questo è probabile, dato che la maggior parte dei pazienti che non hanno dato il consenso allo studio hanno motivato la scelta con la mancanza di sintomi e l'assenza di indicazione ad ulteriori controlli. Terzo punto: in questo studio non sono state eseguite emogasanalisi e test da sforzo. Tuttavia, non prevedevamo che in questi pazienti ci fosse una ipossiemia significativa sulla base del fatto che nessuno di loro era ipossimico né necessitava ossigenoterapia nel periodo del normale follow-up. Per quanto riguarda la risposta cardiopolmonare all'esercizio fisico nei pazienti sopravvissuti alla SARS, questa era già stata valutata in un precedente studio⁹ a 3 mesi dalla dimissione ospedaliera ma non abbiamo altri dati più a lungo termine. Quarto punto: in questo studio è stato utilizzato un questionario sullo stato di salute specifico della funzione respiratoria. Una misura dello stato di salute più globale come il Medical Outcomes Study a 36 quesiti, modulo breve, avrebbe fornito una valutazione più onnicomprensiva dei pazienti, specialmente per quanto riguarda le limitazioni derivate da problemi emotivi, psicologici, dolore fisico e da altre forme di percezione dello stato di salute. La sovrapposizione dei dati ottenuti da un questionario specifico per patologia e da uno generico sarebbe stata utile per capire il contributo dei fattori polmonari e di quelli extra- polmonari allo stato di salute nei pazienti sopravvissuti alla SARS.

In conclusione, un anno dopo la guarigione dalla SARS sono state riscontrate alterazioni della funzione respiratoria in circa un terzo dei pazienti Lo stato di salute dei pazienti sopravvissuti alla SARS era significativamente peggiore rispetto a quello della popolazione sana.

RINGRAZIAMENTI: Ringraziamo i coordinatori M. Lee e W-F. Chong per il lavoro di ricerca nella preparazione del manoscritto e lo staff del Respiratory Function Laboratory, Tan Tock Seng Hospital.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1953–1966
- 2 Rainer TH. Severe acute respiratory syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:159–165
- 3 Han Y, Geng H, Feng W, et al. A follow-up study of 69 discharged SARS patients. *J Tradit Chin Med* 2003; 23:214–217
- 4 Peng M, Cai BQ, Liu T, et al. Assessment of pulmonary function in SARS patients during the convalescent period. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003; 25:529–532
- 5 Liu T, Peng M, Cai BQ, et al. Assessment of health-related quality of life in cured SARS patient. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003; 25:16–19
- 6 Xie LX, Liu YN, Hao FY, et al. Prognostic analysis of lung function and chest X-ray changes of 258 patients with severe acute respiratory syndrome in rehabilitation after discharge. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2004; 27:147–150
- 7 Tian Q, Liu YN, Xie LX, et al. Comparative study of clinical characteristics and prognosis of clinically diagnosed SARS patients with positive and negative serum SARS coronavirus-specific antibodies test. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004; 84:642–645
- 8 Hsu HH, Tzao C, Wu CP, et al. Correlation of high-resolution CT, symptoms, and pulmonary function in patients during recovery from severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2004; 126:149–158
- 9 Ong KC, Ng AWK, Lee LSU, et al. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J* 2004; 24:436–442
- 10 Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:683–693
- 11 Lee CM, Hudson LD. Long-term outcomes after ARDS. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22:327–336
- 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; 9:713–717
- 13 World Health Organization. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). 2003; 4. Available at: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/>. Accessed August 7, 2004
- 14 American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–1136
- 15 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal; Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5–40

- 16 American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique; 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2185–2198
- 17 Chia SE, Wang YT, Chan OY, et al. Pulmonary function in healthy Chinese, Malay and Indian adults in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1993; 22:878–884
- 18 Poh SC, Chia M. Respiratory function tests in normal adult Chinese in Singapore. *Singapore Med J* 1969; 10:265–271
- 19 American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:1205–1209
- 20 Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* 2003; 228:401–406
- 21 Antonio GE, Wong KT, Hui DS, et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology* 2003; 228:810–815
- 22 Luhr O, Aardal S, Nathorst-Westfelt U, et al. Pulmonary function in adult survivors of severe acute lung injury treated with inhaled nitric oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:391–398
- 23 Herridge MS. Long-term outcomes after critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:331–336
- 24 Buchser E, Leuenberger P, Chiolerio R, et al. Reduced pulmonary capillary blood volume as a long-term sequel of ARDS. *Chest* 1985; 87:608–611
- 25 Ruhle KH, Schuster A, Vogel W, et al. Follow-up examinations of lung function in patients with shock lung [in German]. *Prax Klin Pneumol* 1983; 123:492–495
- 26 Klein JJ, van Haeringen JR, Sluiter HJ, et al. Pulmonary function after recovery from the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1976; 69:350–355
- 27 McHugh LG, Milberg JA, Whitcomb ME, et al. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:90–94
- 28 Bachofen M. Prognosis following extubation in severe ARDS [in German]. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121:1552–1556
- 29 Peters JI, Bell RC, Prihoda TJ, et al. Clinical determinants of abnormalities in pulmonary functions in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1163–1168
- 30 Ghio AJ, Elliot CG, Crapo RO, et al. Impairment after adult respiratory distress syndrome: an evaluation based on American Thoracic Society recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1158–1162
- 31 Neff TA, Stocker R, Frey HR, et al. Long-term assessment of lung function in survivors of severe ARDS. *Chest* 2003; 123:845–853
- 32 Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. Long term outcomes in survivors of ARDS [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:A254
- 33 Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, et al. Analysis of static pulmonary mechanics helps to identify functional defects in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28:3480–3483