



Roberto Benelli

“CORONAVIRUS CoViD-19”

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E CLINICI

Ed. 2020

“CORONAVIRUS - CoViD-19”

Aspetti epidemiologici e clinici

La parola **Virus**, dal latino *virus*, significa “*tossina, veleno*”. Queste entità biologiche sono altamente diffuse sulla Terra: se ne contano più di 2000 specie molte delle quali in grado di infettare gli animali e gli esseri umani. Fra i virus sono noti anche i **batteriofagi** che però infettano solo le cellule batteriche. I virus (detti virioni quando sono inattivi) sono circa 100 volte più piccoli di una cellula avendo un diametro variabile fra 18 e 600 nm per cui sono visibili solo al microscopio elettronico. Essi hanno una struttura formata da una capsula proteica esterna (*capside*) avvolta o meno in una membrana lipidica, contenente il genoma del virus che è rappresentato da DNA (*acido desossiribonucleico*) o da RNA (*acido ribonucleico*). Oltre ai *virus a DNA e a RNA* sono noti anche i *Mimivirus* che sono entità più grandi costituite da un genoma fatto di DNA ed RNA ed i *Prioni* che, al contrario, non contengono acidi nucleici.

I **virus a RNA**, come i Coronavirus, una volta penetrati nelle cellule attraggono e legano i ribosomi per poter sintetizzare le proprie proteine al posto di quelle della cellula; alcune delle proteine del virus serviranno a replicare il suo genoma per un certo numero di volte. Questi virus hanno tassi di mutazione 1000 volte più elevati dei **virus a DNA** per cui sono meno vulnerabili e aggredibili da parte del sistema immunitario e dalle terapie.

I virus, una volta contagiate le cellule ospiti, danno luogo a manifestazioni cliniche che dipendono dal tipo e dal numero degli elementi infettati e dalla risposta dell'ospite. L'infezione può portare ad una rapida replicazione virale e alla distruzione delle cellule infette o determinare una reazione che permette l'integrazione delle informazioni genetiche virali nel genoma dell'ospite.

I virus sono parassiti intracellulari obbligati. Non avendo alternative, sfruttano il metabolismo cellulare a loro vantaggio. Quando incontrano una cellula da infettare, il *capside*, dotato di molecole in grado di attaccarsi a specifici recettori proteici, permette al virione di introdurre il proprio materiale genetico all'interno della cellula ospite. Il DNA o l'RNA virale utilizzano

le cellule infette per produrre le proteine necessarie a costruire le copie del virus che, una volta rilasciate, infettano nuovi elementi cellulari.

Infezioni da Virus: modalità di trasmissione

Le modalità di trasmissione dei virus variano da caso a caso:

- **virus respiratori quali quello dell'influenza** si trasmettono con i contatti da persona a persona per via aerea attraverso le goccioline prodotte con tosse e starnuti;
- **virus dell'epatite B, C e HIV** si trasmettono per contatto con le mucose, sangue e altri fluidi corporei;
- **virus quali quello della poliomielite o i rotavirus** si trasmettono per via oro-fecale;
- **virus dell'epatite A ed E** si trasmettono soprattutto per via alimentare ed hanno come vettori principali i molluschi;
- **virus come quello della rabbia** si trasmettono attraverso gli animali;
- **virus della febbre Dengue e la febbre del Nilo** hanno come vettori insetti (soprattutto zanzare).

Virus oncogeni

Sono virus capaci di determinare danni al DNA cellulare delle cellule colpite e lo sviluppo di tumori. Si riconoscono **virus a DNA**, quali il *Papovavirus*, il *Papillomavirus*, l'*Herpesvirus*, e **virus ad RNA** quali i *Retrovirus* che si replicano per retrotrascrizione o trascrizione inversa. Quando invadono una cellula vi spremono il proprio RNA e la obbligano a riprodurlo. Si stima che il 20% dei tumori sia dovuto a virus.

Coronavirus SARS-CoV-2 o CoViD-19

Il **Coronavirus SARS-CoV-2** (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) o **CoViD-19** (*Corona Virus Disease-19*) è comparso alla fine del 2019 in Wuchan, provincia di Hubei (Cina). Questo virus si è rapidamente diffuso in tutto il mondo con elevata contagiosità e mortalità tanto da ricordare, in qualche modo, la “Spagnola” dell'autunno 1918, caratterizzata da un altissimo tasso di contagiosità e letalità, superiore a 50 milioni di persone.

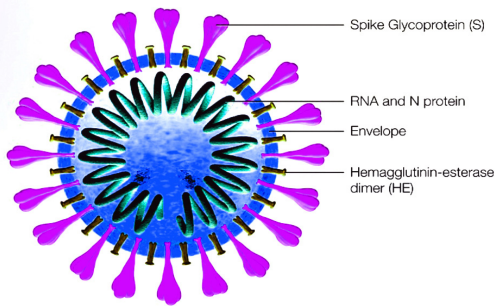
Coronavirus Sars-CoV-2 è un virus respiratorio umano ad RNA
Fa parte di una famiglia di sette virus, i primi dei quali sono

stati identificati a metà degli anni Sessanta. Fra i più noti vi sono: il **MERS-CoV** che causa la *Middle East Respiratory Syndrome* ed il **SARS-CoV** responsabile della *Severe Acute Respiratory Syndrome*. **SARS-CoV-2** è il coronavirus che causa la COVID-19.

Il **Coronavirus** deve il suo nome alla caratteristica forma a corona che gli è conferita dalle proteine presenti sull'involucro esterno, note come *spikes* (spine). Esse permettono al virus di infettare le cellule umane in quanto dotate di una sorta di uncino molecolare (RBD=*Receptor Binding Domain*) con cui si legano al **recettore Ace2**. E' questo un importante regolatore della pressione arteriosa che è espresso in maggior misura a livello polmonare ed anche sulle cellule epiteliali dell'intestino tenue. Ciò potrebbe spiegare la possibile trasmissione oro-fecale del virus oltre a quella respiratoria. Il **legame RBD-Ace2** è un incastro "perfetto" ed è essenziale per dare inizio all'infezione. Per penetrare nelle cellule il virus sfrutta anche il **recettore dell'acido sialico** che è presente nei tessuti delle alte vie respiratorie. Le caratteristiche biologiche sono tali da poter escludere che il virus sia frutto di ingegneria genetica. Sicuramente è il risultato dell'evoluzione naturale di virus della stessa famiglia come si evince da uno studio di Kristian Andersen dello *Scripps Research Institute di La Jolla* (*Nature Medicine*, 2020). COVID-19 è provvisto di un involucro pericapsidico(*envelope*) che lo rende più vulnerabile ai fattori ambientali, al sapone e ai disinfettanti.

L'infezione da CoViD-19 è una Zoonosi al pari di altre infezioni da differenti coronavirus (SARS e MERS). Gli animali serbatoio potrebbero essere i pipistrelli, mentre gli ospiti intermedi del virus, responsabili dello *spillover* (salto di specie) verso l'uomo, potrebbero essere i pangolini che sono dei piccoli mammiferi. Quando un nuovo virus sconosciuto viene a contatto con l'uomo, i risultati non sono quasi mai prevedibili. È questo il caso del Coronavirus CoViD-19. Sappiamo oggi che esso ha una elevata capacità infettante e che viene trasmesso per via respiratoria e probabilmente attraverso l'aria con alto rischio di diffusione nell'ambiente dove rimane attivo a lungo. Da qui la necessità di adottare misure di biocontenimento. La trasmissione avviene per via aerea mediante goccioline che si liberano con tosse e starnuti, ma anche respirando e parlando, per

CoViD-19 (Corona Virus Disease-19): diffusione planetaria



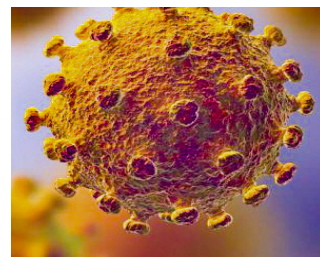
Capside è l'involucro proteico esterno del virus. **Spike** sono proteine dell'involucro responsabili della forma a corona del virus. **Envelope** è una specie di tunica derivata dalla membrana esterna della cellula. Essa si rompe al contatto con il sapone impedendo al virus di infettare.



contatto diretto, o attraverso materiali e superfici contaminate. Il tasso di letalità in Italia è oggi circa il 10% e risulta più elevato (18%) soprattutto nelle province del nord Italia. Il virus può sopravvivere fino a tre ore nell'aria e nelle goccioline di saliva (*droplets*). Il tempo di incubazione è di 5-6 giorni che possono arrivare fino a 10-12. L'incubazione media è di tre giorni (range 0-24) con possibilità di trasmissione anche in fase asintomatica. Nelle tabelle sono indicate la diffusione del virus ed i dati in Italia dopo circa un mese dall'esordio dell'epidemia. Il sesso maschile risulta più colpito dal COVID-19 con predilezione dell'età avanzata. Rara è la comparsa di sintomatologia fra gli adolescenti e nella prima infanzia. Molti

COVID-19 ITALIA - 30 Marzo 2020

POSITIVI DA INIZIO EPIDEMIA	TOTALE ATTUALMENTE POSITIVI	DIMESSI/GUARITI	DECESSI
101.739	75.528	14.620	11.591
+4.050	+1.648	+1.590	+812



Nella tabella sono riportati i dati relativi all'infezione da COVID-19 in Italia, alla data del 30 marzo 2020, dopo circa un mese dall'esordio dell'epidemia.

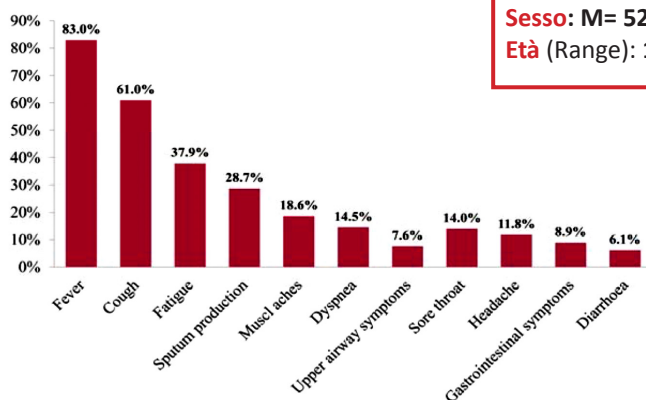
(da: "Il Corriere della Sera")

bambini tuttavia sono asintomatici.

Aspetti clinici dell'infezione da CoViD-19

L'infezione può decorrere asintomatica, manifestarsi con i sintomi di una comune forma influenzale (febbre, tosse secca e stizzosa) o anche disturbi gastro-intestinali, diarrea, perdita del gusto e dell'olfatto, congiuntivite, oppure causare dispnea, grave insufficienza respiratoria, dovuta allo sviluppo di una polmonite interstiziale con febbre elevata, danno miocardico e rischio di morte. Complicanza temibile è rappresentata dall'insufficienza respiratoria. Il virus penetrando negli alveoli polmonari li infetta e li rende incapaci di svolgere la loro funzione. Alcuni pazienti presentano una sintomatologia respiratoria severa che richiede il ricovero in reparti di terapia intensiva, il supporto rianimatorio e l'intubazione. Accade infatti che l'organismo per difendersi dall'infezione attiva una risposta immunitaria infiammatoria con rapido ed importante rilascio di *interleuchina-6* ed altre citochine pro-infiammatorie. Si configura il quadro di “*cytokine storm*” ovvero sindrome da “tempesta citochinica” che può causare una grave insufficienza di più organi e portare a morte il paziente. Le complicanze più frequenti sono quindi rappresentate da “*Acute Respiratory Distress Syndrome*” (ARDS) da danno alveolare diffuso, shock, insufficienza renale acuta che nella casistica di Fang et al. (2019) incidono rispettivamente nell'8,9%, il 2,2% e il 2,1%.

“Sintomatologia in 3470 pazienti con infezione da CoViD-19”



Sesso: M= 52,6 % F= 47,4 %
Età (Range): 17 giorni - 92 anni

da: Zhangfu Fang et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease, 2019.

L'interessamento multiorgano polmonare ed extrapolmonare porta a morte in alta percentuale di casi. Nelle fasi iniziali della malattia l'esame Rx torace può risultare negativo; in quelle più avanzate si repertano opacità multifocali bilaterali che tendono a confluire fino al completo opacamento polmonare e possibile versamento pleurico.

La Tc del torace ed in particolare la Tc ad alta risoluzione (HRCT) rappresentano le tecniche di immagine di scelta. Alterazioni polmonari precoci sono caratterizzate da opacità a “*vetro smerigliato o ground glass*” multifocali bilaterali mentre nelle fasi evolutive assumono aspetto consolidante. La comparsa di estese consolidazioni polmonari all'imaging HRCT, con predilezione per le zone subpleuriche periferiche ed i lobi polmonari inferiori nelle regioni posteriori, è correlata con la gravità dell'infezione (Fig.). L'imaging HRCT permette anche di valutare la regressione e risoluzione delle alterazioni polmonari ed è quindi utile nelle varie fasi della malattia anche se non è sostitutivo del test RT-PCR per la diagnosi di COVID-19 (Larici A.R., 2020). Nella casistica di Fang gli esami di laboratorio dimostrano linfopenia ed incremento della proteina C reattiva. Le complicanze cardiache da COVID-19 includono l'aritmia, la miocardite, l'infarto del miocardio, l'arresto cardiaco. Il danno miocardico è caratterizzato dall'innalzamento delle troponine cardiache.



Tc torace in soggetto con complicanze polmonari da CoVID-19

con l'autorizzazione del Dr. Vincenzo Schinina - Resp. UOSD Diagnostica per immagini
INMI “Lazzaro Spallanzani” IRCCS - Roma (vincenzo.schinina@inmi.it)



Il Tampone e gli esami sierologici

Il **Tampone naso-faringeo** è un test molecolare diretto che permette l'identificazione dell'RNA virale e certifica che il soggetto è portatore di coronavirus e quindi ha un'infezione in corso anche se è asintomatico. Il prelievo è rapido e indolore: viene eseguito da personale addestrato e opportunamente protetto utilizzando un bastoncino cotonato. Può essere eseguito a domicilio e addirittura sui soggetti che transitano in auto (*"corona taxi"*) come è stato effettuato nella Provincia di Arezzo ed in altre città. È questo l'unico modo per individuare con certezza i soggetti infetti. L'esame viene assicurato primariamente agli operatori sanitari, ai casi sintomatici o pauci-sintomatici ed ai contatti a rischio, familiari o residenziali. Vi è un acceso dibattito se sia utile fare il tampone a tappeto anche nella popolazione generale asintomatica. L'eventuale positività di un tampone ci dice che è presente una infezione ma fotografa solo "l'attimo".

Il **Test sierologico** permette una diagnosi indiretta in quanto ricerca nel sangue gli anticorpi IgM e IgG contro il virus. L'esame non rivela la contagiosità di un individuo, ma solo l'avvenuta esposizione al virus. Lo sviluppo di una risposta anticorpale richiede, in genere, dai 7 ai 10 giorni a partire dal momento dell'infezione. Un passo decisivo sarà la disponibilità di test rapidi e affidabili contro il virus e la possibilità di conoscere se gli anticorpi sono veramente protettivi. Non è nota, al momento, la durata dell'immunità.

La prevenzione dell'infezione

Non essendo, al momento, disponibili terapie antivirali specifiche nè tanto meno un vaccino anti CoViD-19 hanno grande importanza le misure di prevenzione atte a ridurre la diffusione del virus. La prima misura cautelare è l'isolamento (*quarantena*) dei soggetti asintomatici positivi al tampone, o con modesta sintomatologia, e dei soggetti che hanno avuto un contatto con individui positivi, data l'alta capacità di trasmissione del virus. In base agli attuali dati epidemiologici risulta che circa

"Misure di protezione per evitare il contagio da COVID-19"

- **lavarsi spesso le mani** con acqua e sapone o con soluzioni alcoliche per almeno 20 secondi ed evitare di toccarsi la faccia prima del lavaggio. La detersione con acqua e sapone è il metodo più efficace per igienizzare le mani. In alternativa possono essere utilizzati gel igienizzanti a base di derivati alcolici con alcol etilico denaturato al 60-85%, meglio se associati a disinfettanti;
- **indossare guanti e mascherina**. La mascherina va indossata previo lavaggio delle mani dopo averla spruzzata con una soluzione alcolica. La mascherina deve avere massima aderenza al volto e quando diviene umida deve essere sostituita. Le mascherine FFP3 ed FFP2 (*Filtering Face Piece*), dotate di apparato di filtraggio, sono utili per le persone a rischio perchè sono in grado di filtrare rispettivamente il 98% ed il 92% delle particelle fini in sospensione. Le mascherine chirurgiche, a differenza delle precedenti, assicurano la protezione solo dai fluidi biologici;
- **evitare i contatti con persone** e mantenere una distanza di oltre un metro evitando di stringere la mano (sono stati trovati campioni di RNA virale ad oltre 1,8 m di distanza dai pazienti). Da uno studio del MIT di Boston il virus può diffondersi nell'aria anche con il respiro e resistere in microscopiche goccioline fino a tre ore. Con uno starnuto può arrivare fino 8 m di distanza e con la tosse fino a 2 m. Da ciò deriva l'utilità della protezione con mascherine.
- **pulire il vestiario e tutte le superfici con disinfettanti a base di alcol e di cloro;**
- **aerare gli ambienti, vigilare sugli apparati di condizionamento;**
- **non allontanarsi dal proprio domicilio (Stare a casa!).**

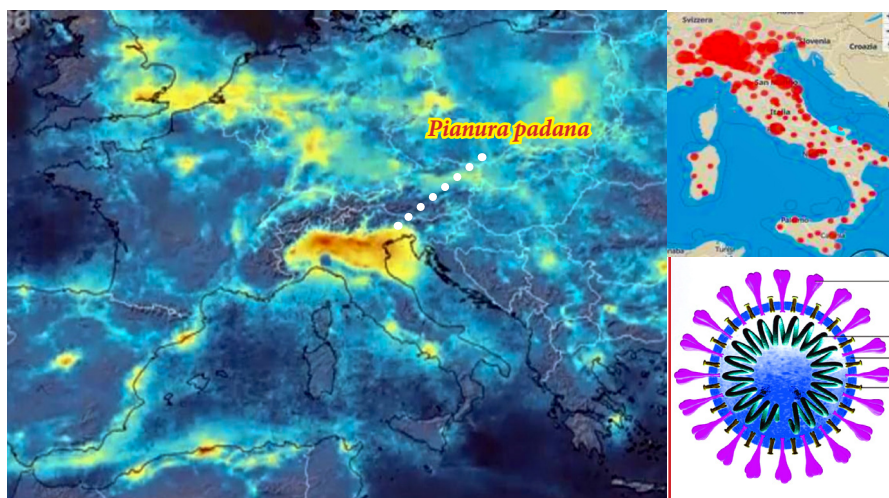
l'80% dei soggetti infetti noti è asintomatico o sviluppa solo una modesta sintomatologia simil-influenzale che non richiede cure. Nel rimanente 20% dei casi la malattia si presenta con manifestazioni cliniche di maggiore intensità. I soggetti più a rischio di sviluppare forme gravi della malattia sono gli individui anziani con patologie pregresse e comorbidità, gli individui immunodepressi ed i pazienti oncologici. Il tempo di quarantena per coronavirus è stimato in due settimane.

La prevenzione nei pazienti oncologici

I malati oncologici hanno un maggior rischio di contrarre infezioni batteriche e virali. Da un punto di vista generale la suscettibilità alle infezioni varia da individuo a individuo e dipende molto dal tipo di neoplasia, dallo stadio della malattia e dalle terapie in corso. Per ridurre il rischio di contagio i pazienti oncologici devono attenersi scrupolosamente alle regole di comportamento dettate dal Ministero della Salute. Qualora un paziente sia in trattamento per la neoplasia sarà il medico oncologo a valutare se rimandare temporaneamente la terapia. Nei soggetti in chemioterapia, avendo questa attività immunosoppressiva, aumenta il rischio di contrarre l'infezione e di sviluppare forme più gravi della malattia. Per altre terapie oncologiche può essere continuato il protocollo di cura.

Possibilità di prevenzione delle infezioni nel lungo periodo

Per la prevenzione di infezioni quali quella da COVID-19 occorrerà prendere in seria considerazione, oltre ai farmaci antivirali ed ai vaccini, la lotta all'inquinamento ambientale ed il rispetto degli ecosistemi. Agenti infettivi, in presenza di inquinamento ambientale e di un ecosistema modificato dall'uomo, per diffondersi possono utilizzare vettori di vario tipo come insetti ed animali ma anche il particolato atmosferico. Esso può permettere ai virus di mantenersi in condizioni vitali, più a lungo nell'aria, e contribuire alla diffusione dell' infezione. Potrebbe essere questa la ragione della maggior incidenza e gravità della infezione da CoViD-19 nelle province della pianura padana che è una delle aree più inquinate del nostro Paese (Fig). Da uno studio della Società Italiana di Medicina Ambientale (SIMA) e delle Università di Bari e Bologna, l'inquinamento



“Inquinamento della Pianura Padana e diffusione del Coronavirus”

potrebbe aver aperto la strada alla diffusione dell’infezione. È stato osservato che le drastiche misure preventive adottate per ridurre il rischio di contagio hanno fatto diminuire le concentrazioni di inquinanti nell’atmosfera (biossido di azoto - NO_2); ciò nonostante è rimasto l’inquinamento da polveri sottili nella Pianura Padana. Questo fenomeno è stato attribuito allo spostamento di grandi masse di aria particolarmente ricche di polveri naturali provenienti dai deserti asiatici. Chissà che tutto quanto sta succedendo non sia veramente la conseguenza dell’azione dell’uomo sull’ambiente e dell’equilibrio “uomo-natura” violato. Infezioni da virus pare abbiano una maggiore diffusione per l’incremento demografico a livello mondiale, la deforestazione, l’eccessiva urbanizzazione, l’inquinamento ambientale. Le aree urbane si espandono sempre di più a spese di quelle precedentemente non antropizzate, trasformando l’ambiente naturale e favorendo il contatto dell’uomo e degli animali con nuovi virus (*Natura e salute*, Ed. LILT, 2020).

Le possibilità terapeutiche

La ricerca scientifica è attualmente concentrata sull’ utilizzo di **farmaci antivirali** da utilizzare nelle fasi iniziali della malattia e sullo impiego dei **farmaci antimalarici** (*cloroquina* e *idrossicloroquina*) che hanno attività antinfiammatoria da inibizione delle citochine pro-infiammatorie, ma sono anche in grado di bloccare i ribosomi

che permettono al virus di replicarsi. Questi composti tuttavia hanno un' elevata tossicità cardiaca. Sono in corso di sperimentazione anche farmaci antinfluenzali quali l'*Avigan*, utilizzato in Giappone. Numerosi sono i farmaci antivirali testati o in sperimentazione. Oltre al *remdesivir* sono allo studio composti inibitori delle proteasi (enzimi utilizzati per la produzione delle proteine del coronavirus) o in grado di bloccare la "porta" utilizzata dal virus per penetrare nelle cellule. Fra gli antiproteasici risultano il *lopinavir/ritonavir*, il *darunavir*, il *nelfinavir*. Un altro farmaco è la *ribavirina* che interferisce con la sintesi degli acidi nucleici (DNA e RNA). Riguardo agli antivirali impiegati non ci sono ancora prove sufficienti di efficacia nel trattamento precoce.

Anticorpi monoclonali e **farmaci anticoagulanti** sono utilizzati per prevenire le complicanze infiammatorie e trombotiche dovute al virus che sono causa della grave insufficienza respiratoria per la quale è necessario il ricovero nei reparti di rianimazione. La terapia con eparina sfrutta anche il potere antinfiammatorio del farmaco. Fra gli anticorpi monoclonali che agiscono sul sistema immunitario un risultato incoraggiante viene dal *Tocilizumab* (inibitore della interleuchina-6) che è utilizzato per la terapia dell'artrite reumatoide. Il farmaco è già stato impiegato nelle complicanze della terapia immunologica antitumorale CAR-T. Esso agisce sulla risposta infiammatoria dell'organismo e sulla sindrome da rilascio di citochine o "*Cytokine storm*" che può portare a grave insufficienza di organi fino alla morte. Dalle iniziali esperienze maturate in Cina e all'Istituto Nazionale Tumori Irccs - Fondazione Pascale di Napoli -, è stato registrato un miglioramento in alcuni pazienti già nell'arco delle 24 ore dall'inizio della cura. È comunque presto per valutare la reale efficacia del prodotto.

Sono in valutazione anche **farmaci antielmintici** quali l'*ivermectina*. Per quanto riguarda i **Vaccini** in sperimentazione i primi risultati incoraggianti sui topi vengono dal *PittCoVacc*, studiato da Andrea Gambotto all'Università di Pittsburg. Esso è in grado di bloccare la proteina spike, necessaria al virus per penetrare nelle cellule.

Si tratta di un *vaccino-cerotto* dotato di 400 microaghi che si sciolgono rilasciando l'antigene che scatena la risposta immunitaria.

Bibliografia

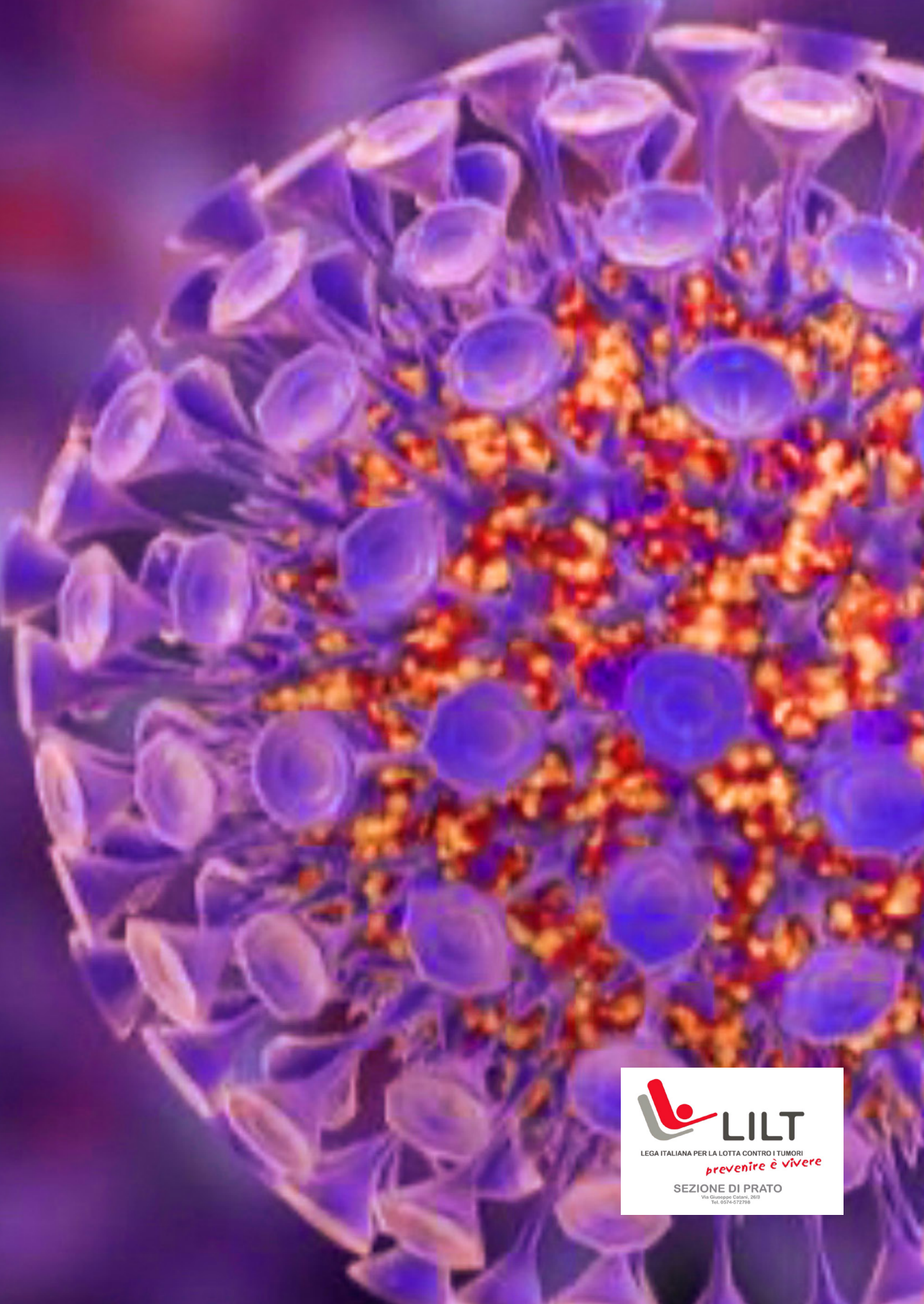
- Burioni Roberto.** Virus. La grande sfida. Ed. Rizzoli, 2020.
- Capua Ilaria.** Salute circolare. Ed. Egea, 2019.
- Chu et al.** Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS (...) Thorax, 2004.
- Debba Eugenio Agenore.** Microbiologia clinica. Società Editrice Esculapio, 2018.
- Fondazione Veronesi, 2020:** I virus. Salute, epidemie, prevenzione.
- Kany Shinwan et al.** Cytokines in Inflammatory Disease. Int. J Molecular Sciences, 2019.
- Larici A.R.** COVID-19: cosa il medico radiologo deve sapere. Radiologia Toracica della SIRM, 2020.
- LILT-Prato.** Immunoncologia e Immunoterapia oncologica. Ed. Partner-Graf, 2017.
- LILT-Prato.** Interleuchina-6: citochina multifunzione. Bersaglio terapeutico in malattie infiammatorie e tumorali. Ed., 2020.
- LILT-Prato.** Natura e salute. Ed., 2020.
- Liu et al.** Hydroxychloroquine (...) is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discovery, 2020.
- Mantovani Alberto.** Bersaglio mobile. ED. Mondadori, 2018.
- Pang et al.** Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel Coronavirus (...). J Clin Med., 2020.
- Articoli da: Il Corriere della Sera e La Repubblica.

Prato, 10 Aprile 2020



Hanno collaborato alla pubblicazione: **Elena Cecchi, Stefania Capecchi, Costanza Fatighenti, Benedetta Marchesini**

*Copia non in commercio a cura della LILT Sezione di Prato
scaricabile dal sito www.legatumoriprato.it*



LILT

LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO I TUMORI

prevenire è vivere

SEZIONE DI PRATO

Via Giuseppe Cesare, 2601
Tel. 0574-572759