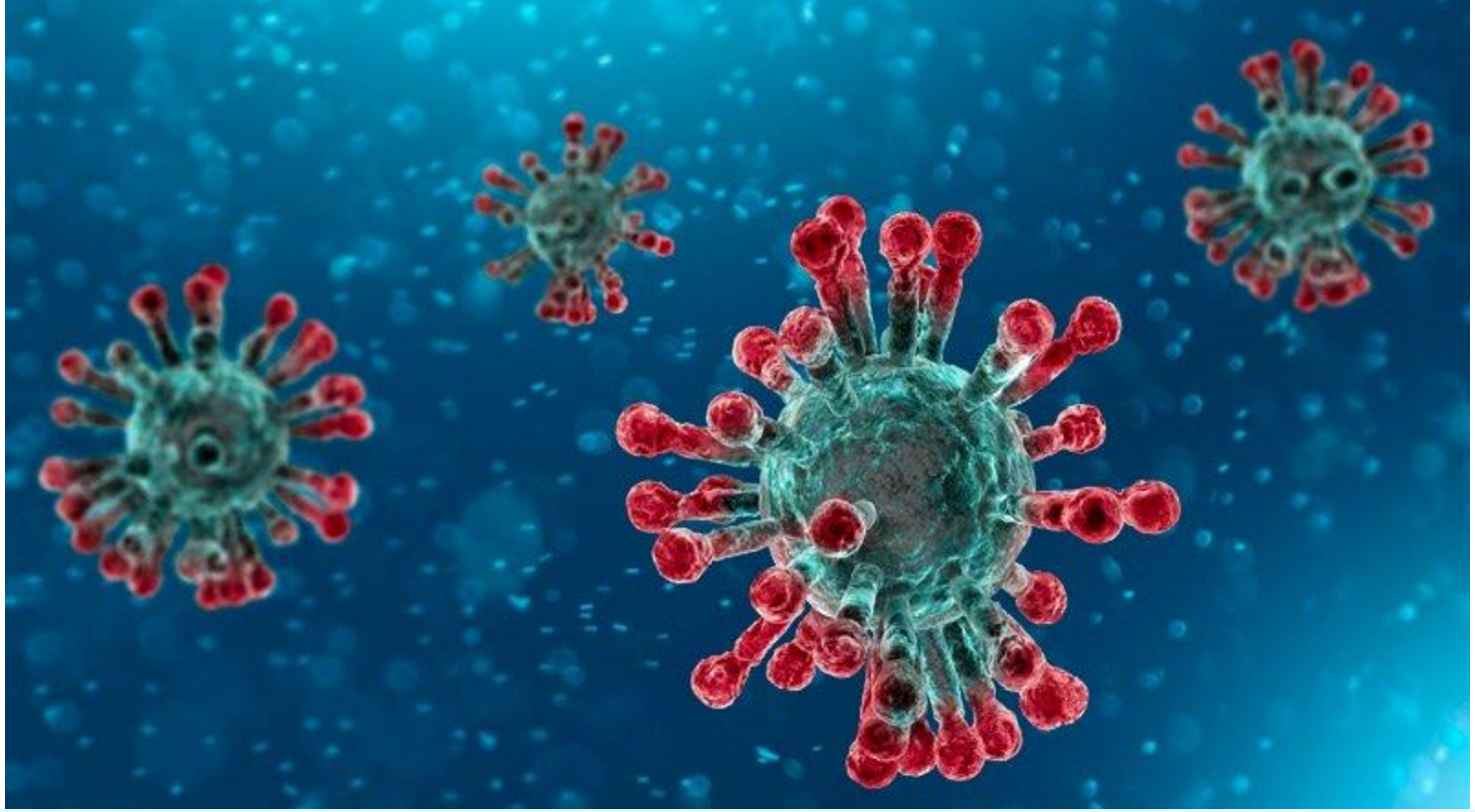


Epidemia da Coronavirus
Dati, numeri, riflessioni

Dr. Emma Pistelli
medico omeopata

Firenze 7 marzo 2020

epidemia (dal greco ἐπί + δήμος, lett.: sopra il popolo, sopra le persone) È il diffondersi di una malattia infettiva, che colpisce quasi simultaneamente una collettività di individui, ovvero una data popolazione umana, solitamente localizzata in una specifica regione del mondo

pandemia (dal greco *pan-demos*, "tutto il popolo") è un'epidemia che si espande rapidamente diffondendosi in più aree geografiche del mondo.

il direttore generale dell'Oms, Tedros Adhanom Ghebreyesus

Oms:
6 fasi della pandemia INFLUENZA SUINA H1N1 (2009)(EpiCentro)

Periodo intrapandemico

Fase 1 Non vengono scoperti nuovi sottotipi di virus influenzali. Un sottotipo di virus di influenza che provoca l'infezione nell'uomo potrebbe essere presente anche negli animali. Il rischio è basso.

Fase 2 Non vengono scoperti nuovi sottotipi di virus influenzali. C'è però il rischio sostanziale che un virus influenzale diffuso negli animali si trasmetta all'uomo Ridurre al minimo il rischio di trasmissione all'uomo. In caso di passaggio dell'infezione all'uomo, rilevare e documentare il più rapidamente possibile la trasmissione

Periodo di allerta pandemica

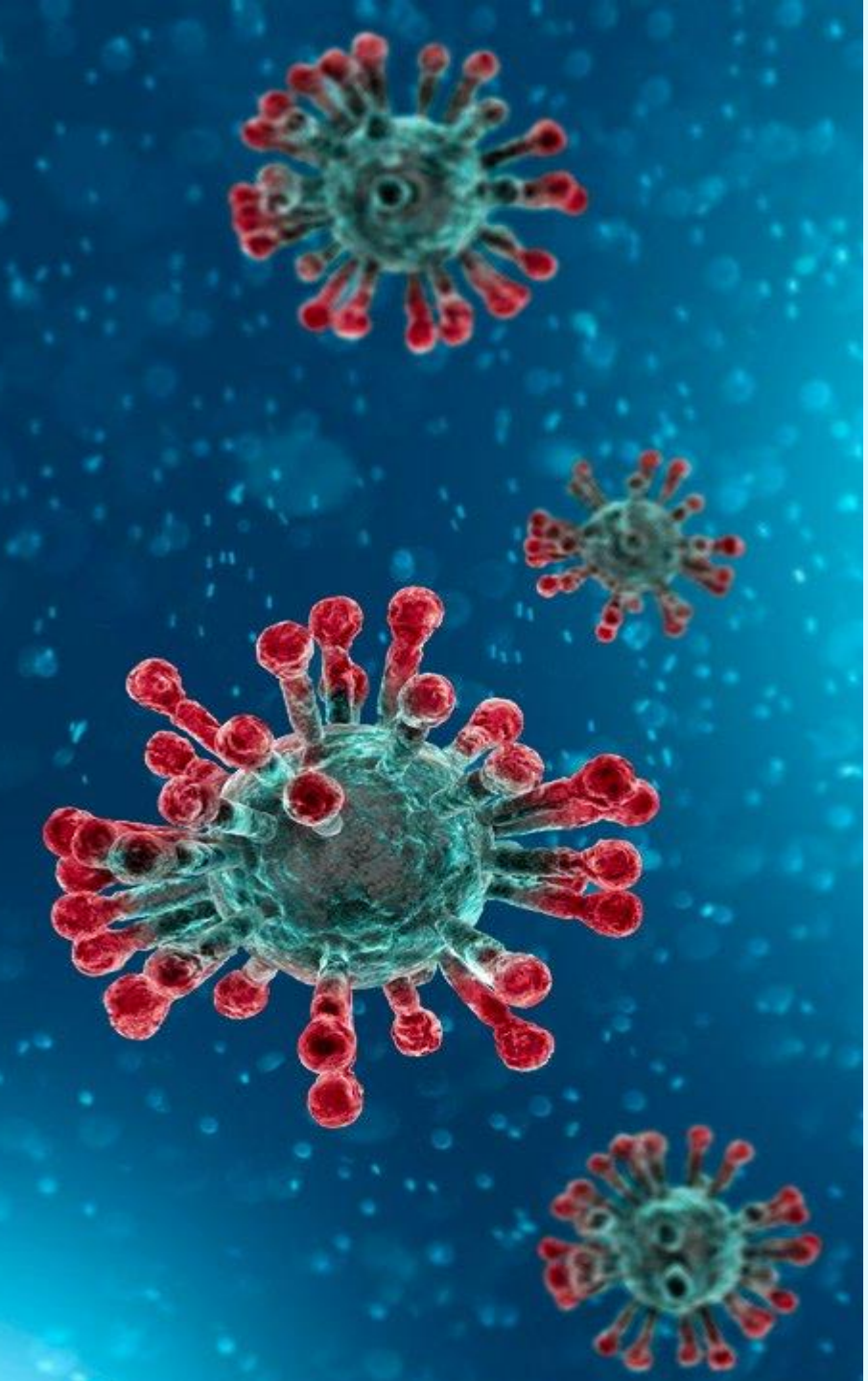
Fase 3 Infezioni nell'uomo da parte di un nuovo sottotipo di virus, ma non c'è ancora trasmissione diretta della malattia da persona a persona (al massimo solo sporadici casi provocati da un contatto molto ravvicinato) Assicurare una rapida tipizzazione del nuovo virus e garantire immediate capacità di rilevamento, notifica e risposta già a partire dai primi casi registrati

Fase 4 Piccoli cluster epidemici, con una limitata trasmissione del virus da uomo a uomo. La diffusione è localizzata perché il virus non si è ancora adattato bene alla specie umana. Contenere i focolai epidemici e rallentare il più possibile la diffusione della malattia per guadagnare tempo e implementare così le contromisure, compreso lo sviluppo di un vaccino

Fase 5 Grandi cluster epidemici, ma la trasmissione da persona a persona è ancora localizzata: il virus inizia ad adattarsi meglio alla specie umana (rischio pandemico sostanziale) Aumentare al massimo gli sforzi per contenere e rallentare la diffusione della malattia con l'obiettivo di scongiurare una pandemia e guadagnare tempo per attuare tutte le possibili contromisure

Periodo pandemico

Fase 6 Pandemia: il virus si trasmette in tutta la popolazione Minimizzare l'impatto della pandemia



Rischio di infezione da SARS-CoV-2

Secondo ECDC (Centro Europeo di Prevenzione e Controllo delle Malattie):

- Rischio MODERATO nei paesi UE/EEA/UK
- Rischio MEDIO-ALTO di ulteriori focolai
- Rischio ALTO per chi viaggia/risiede nei paesi UE/EEA/UK con presunta trasmissione comunitaria

Secondo OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) il RISCHIO è MOLTO ALTO a livello GLOBALE

VIRUS

dal latino *vīrus*, 'veleno‘

Organismo non-vivente?

- Parassiti obbligati intracellulari
- Incapaci di auto-replicarsi, si replicano all'interno delle cellule di altri organismi (piante, batteri, animali, uomo)
- Non hanno membrane, non hanno ribosomi (produzione di proteine), non hanno citoplasma, non producono energia.

VIRUS

Lynn Margulis, Symbiotic Planet

…Anche se in grado di invadere vegetali, animali, funghi o batteri, i virus , sono del tutto inerti se fuori da una cellula vivente…sono importanti per la storia della vita della Terra…hanno strutture complesse, visibili al microscopio elettronico: robot in miniatura, aghi, una corona di sole…Non sono più «nemici» di quanto siano i batteri o le cellule umane…I virus, come hanno sempre fatto, diffondono geni tra i batteri e le altre cellule, comprese quelle umane…Come accade per i simbionti batterici, i virus danno origine a modificazioni rilevanti da un punto di vista evolutivo…Crea problemi la loro crescita eccessiva che è dovuta all'indebolimento e alla distruzione dell'ecosistema

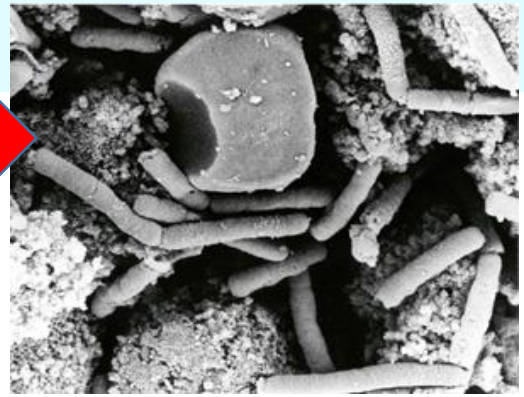
Dagli animali all’uomo

ZOONOSI

Quando un patogeno (virus o batterio) passa da un animale all’uomo.

Infezione interspecifica

la gran parte non diventa contagiosa uomo-uomo e hanno bisogno di un **vettore animale** (rabbia, antrace, malaria...)



SPILLOVER (TRABOCCAMENTO)

i patogeni non solo passano da una specie all'altra ma si stabilizzano e si diffondono da uomo a uomo

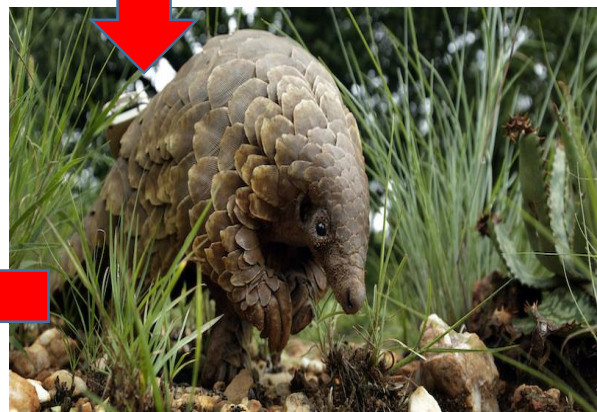
Da infezione interspecifica a infezione intraspecifica.

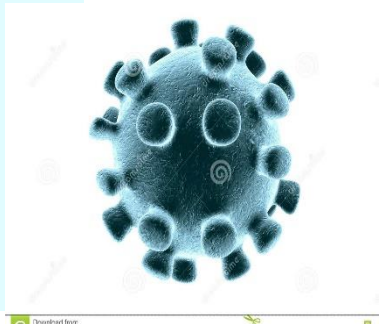
SARS → zibetto → uomo → uomo

MERS → cammelli → uomo → uomo

EBOLA → pipistrelli → uomo → uomo

CoViD 19 → pipistrello → serpente → pangolino →uomo →uomo





Cause «antropiche» sono fattori scatenanti dello SPILLOVER

- Facilitato il contatto tra animali selvatici, animali domestici, uomo
- Alterazioni dell'ecosistema e specie selvatiche private del loro habitat naturale → verso uomini e animali domestici
- Cambiamenti climatici
- Alta densità di popolazione in aree urbane + inquinamento (Hubei-pianura padana)
- Deforestazione e sfruttamento del suolo (non biodiversità)
- Allevamenti intensivi
- Caccia, traffico illegale di animali selvatici, consumo di alimenti di origine animale non controllati

David Quammen, Spillover, l'Evoluzione delle Pandemie: "*Siamo stati noi a generare l'epidemia di Coronavirus. Potrebbe essere iniziata da un pipistrello in una grotta, ma è stata l'attività umana a scatenarla*"

Dott. Stefano Petti dell'Università La Sapienza di Roma

a) il microrganismo passa dall'animale all'uomo senza modificarsi. In questo modo non riesce poi a trasmettersi facilmente da uomo a uomo, ed infetta solo pochi umani, particolarmente suscettibili per diverse ragioni, provocando quasi sempre casi gravi (es. SARS, MERS)

Scarsa contagiosità

Elevata Letalità

b) il microrganismo si adatta al nuovo ospite umano… diventando **endemico** per noi. Si diffonde molto più rapidamente ma avremo molti più casi con pochi o addirittura con nessun sintomo.

Più un virus si adatta all'uomo, più facilmente si avranno portatori asintomatici, ovvero persone infette ma non malate, che diffonderanno il virus tra i loro simili.

Questo meccanismo è quello preferito dalla selezione naturale, in quanto la sopravvivenza e la moltiplicazione del virus è facilitata dal fatto che non fa ammalare gravemente il suo ospite che continua a diffondere il virus

infezione non vuol dire malattia

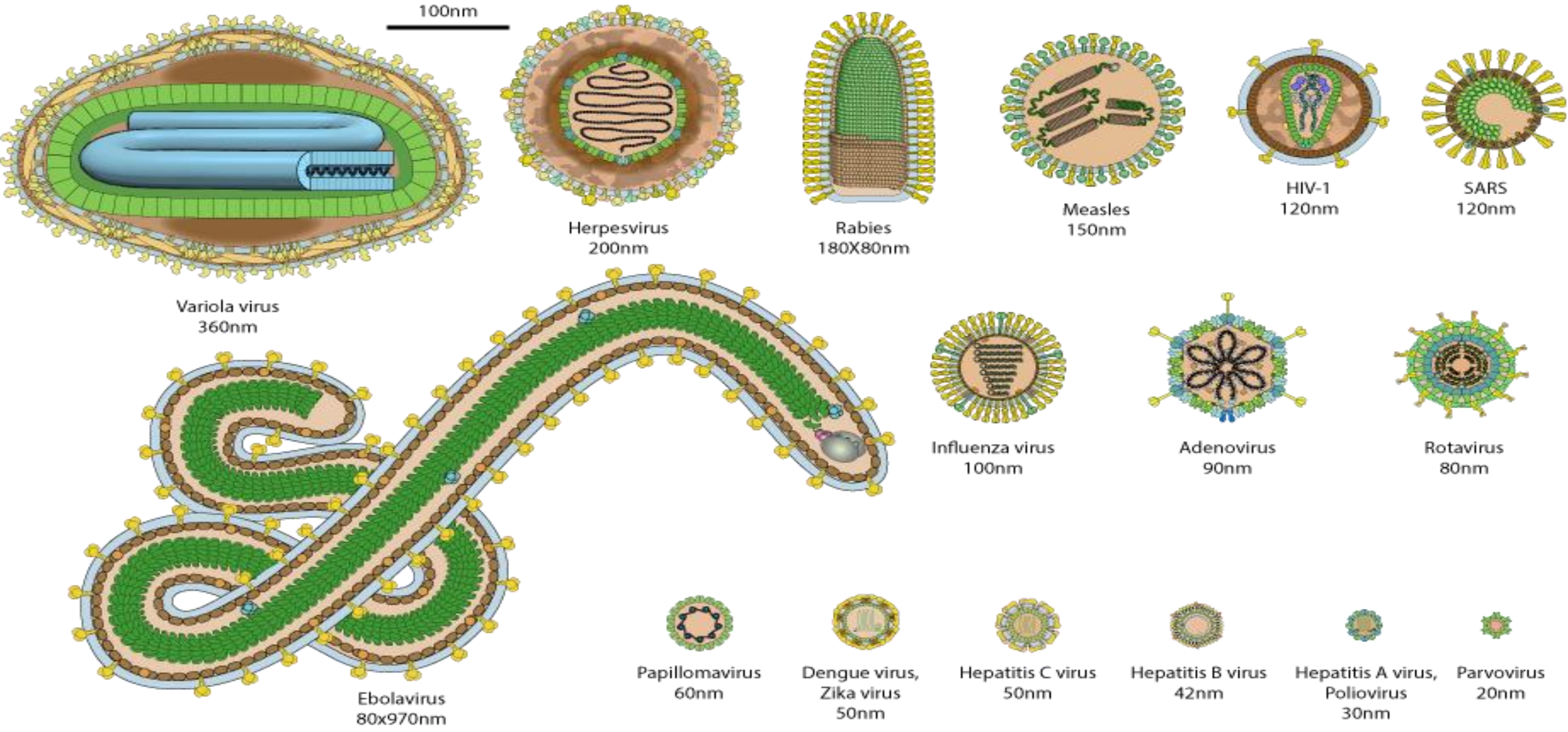
Con Sars-Co-2:

Elevata contagiosità

Scarsa Letalità

VIRUS

- Prima di infettare una cellula sono costituiti da un **VIRIONE**, formato da una capsula proteica (**CAPSIDE**)
- Con un solo tipo di acido nucleico (**DNA o RNA**) in singolo o doppio filamento, sufficiente a guidare la sintesi da parte della cellula ospite di nuove particelle virali (**VIRIONI**)
- L'infezione della cellula ospite richiede il **legame con proteine specifiche di membrana**.
- Nelle cellule infettate i virus assumono il controllo dell'attività biosintetica cellulare e producono nuovi virioni.
- La cellula-ospite smette di funzionare e va incontro a distruzione (effetto citopatico)



Il nanometro (simbolo **nm**) Unità di misura di lunghezza, corrispondente a 10^{-9} metri (un miliardesimo di metro, pari ad un milionesimo di millimetro).

Classificazione dei virus

(ICTV- International Committee on Taxonomy of Viruses - Commissione Internazionale per la Tassonomia dei Virus)

- **ORDINE(suffisso -*virales*) antenato comune**
  - **FAMIGLIA(suffisso -*viridae*) CORONAVIRIDAE**
    - **SOTTOFAMIGLIA (suffisso -*virinae*) ORTHOCORONAVIRINAE**
      - **GENERE (suffisso -*virus*) ALFA; BETA; DELTA; GAMMACORONAVIRUS**
        - **SPECIE SARS-Cov-2**

Classificazione Baltimore (in base al tipo di genoma)

Classe I: Virus a DNA a doppio filamento (adenovirus, HPV, Vaiolo, Herpes, Varicella)

Classe II: Virus a DNA a singolo filamento (infezioni animali)

Classe III: Virus a RNA a doppio filamento (Rotavirus)

Classe IV: VIRUS A RNA A SINGOLO FILAMENTO POSITIVO (+ssRNA) (Epatite A, Rosolia, Coronaviridae)

Classe V: Virus a RNA a singolo filamento a senso negativo (Influenza, Rabbia, Morbillo, Ebola)

Classe VI: Virus a RNA a singolo filamento con intermedio DNA (Retroviridae, HIV)

Classe VII: Virus a DNA a doppio filamento con intermedio RNA (Epatite B –umani e animali)

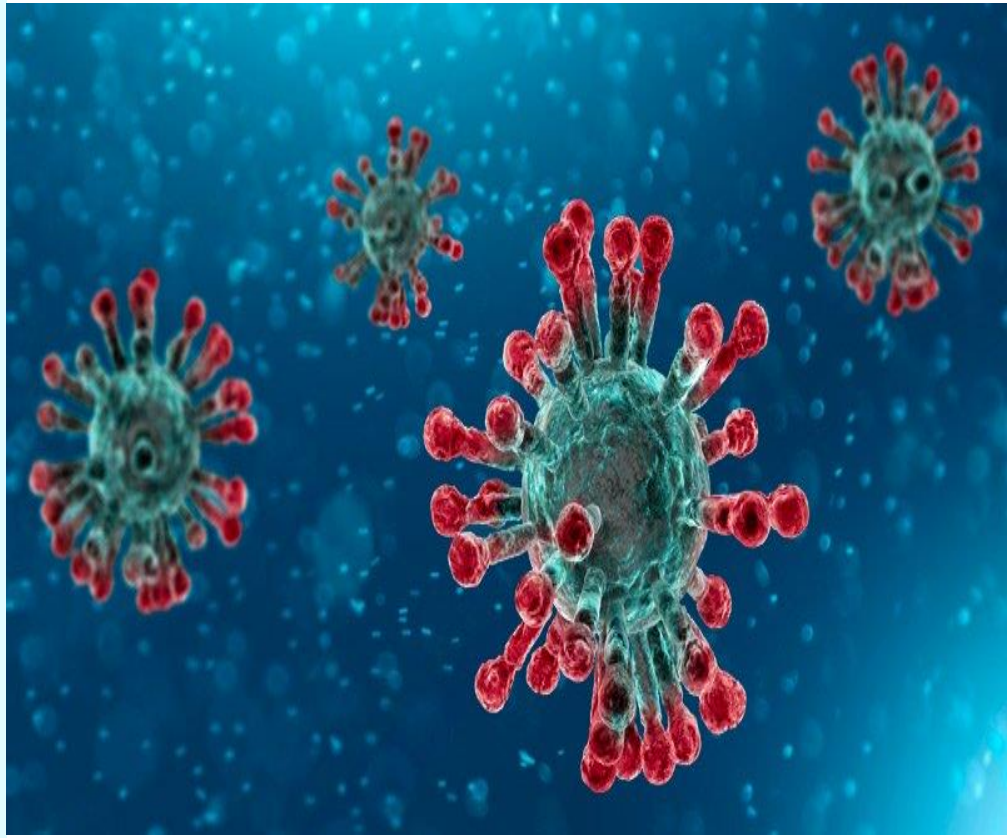
SETTE CORONAVIRUS IN GRADO DI INFETTARE L'UOMO

Betacoronavirus : HCoV-OC43 e HCoV-HKU1

Alphacoronavirus : HCoV-229E e HCoV-NL63

(raffreddori comuni ma anche gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore)

altri *Betacoronavirus*: SARS-CoV, MERS-CoV e 2019-nCoV (ora denominato SARS-CoV-2)



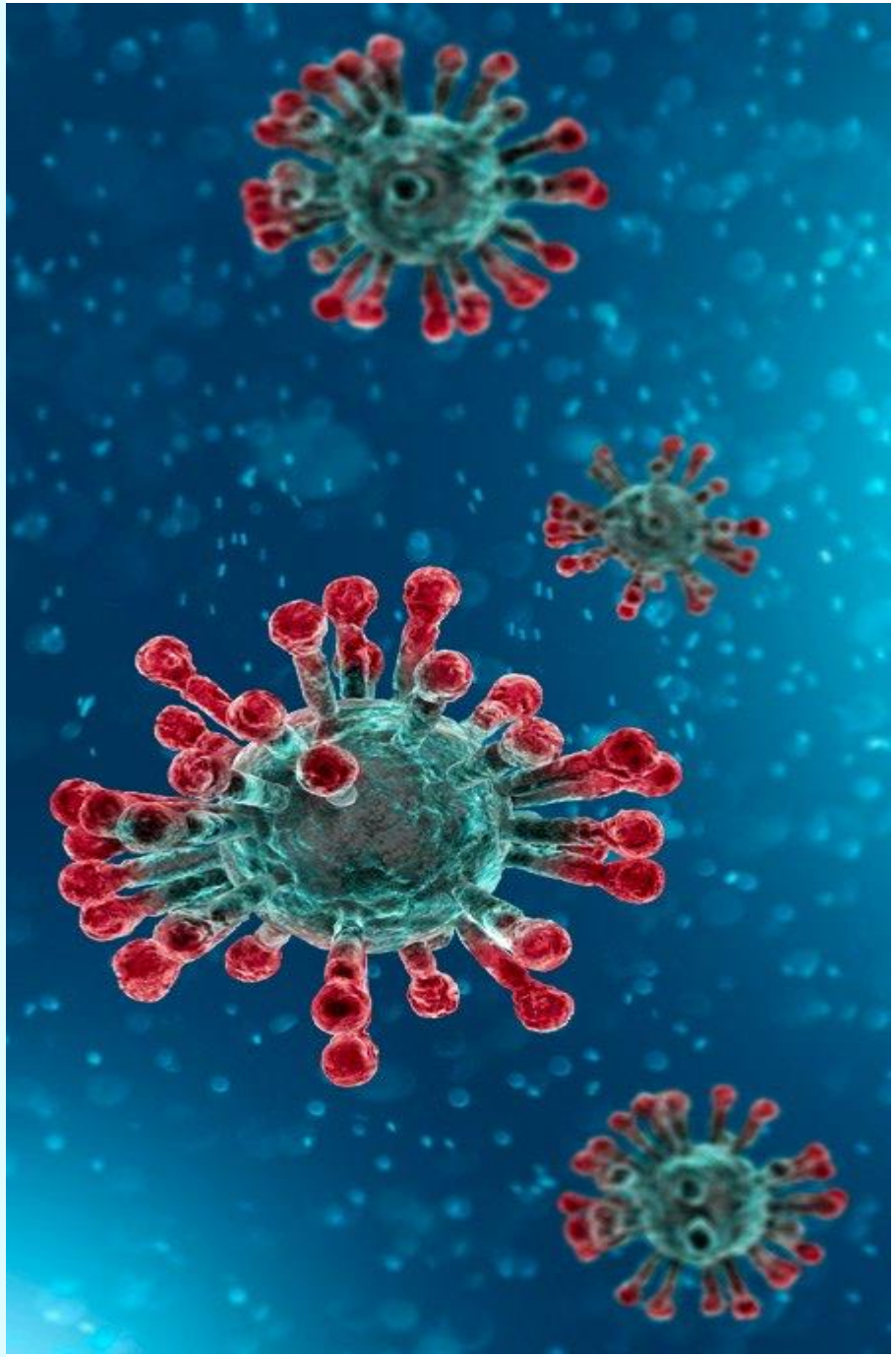
Storia dei nomi

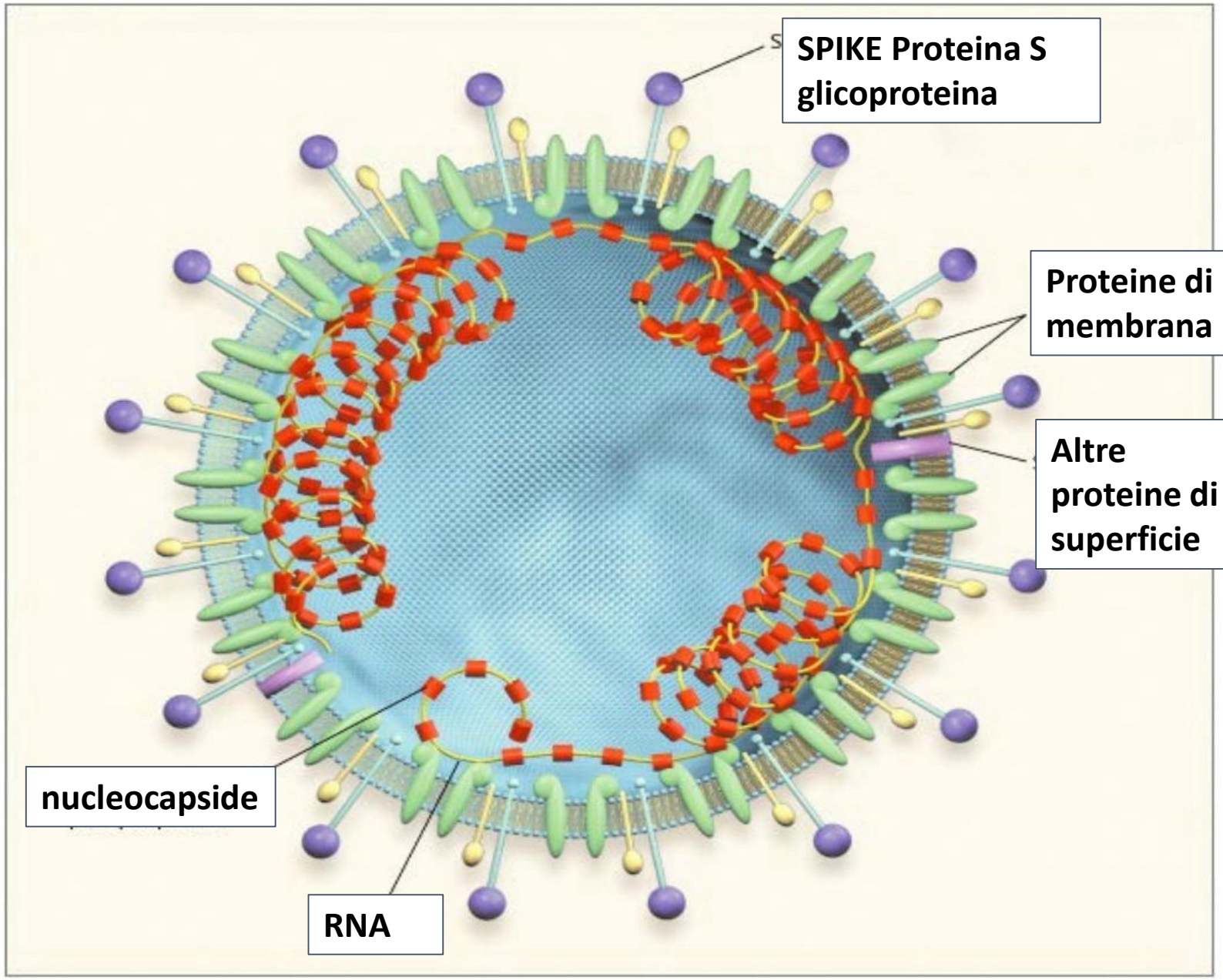
Il virus inizialmente è stato chiamato **2019-nCoV** (Nouvel Coronavirus isolato nel 2019)

Ora si chiama **SARS-CoV-2** (Coronavirus della stessa famiglia dei Coronavirus della SARS)

La malattia prodotta ha il nome di **CoViD-19** (Disease da CoVi 19)

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)





SARS-CoV-2

Ogni VIRIONE ha una CAPSULA PROTEICA

Il NUCLEOCAPSIDE è rivestito da una membrana proteica

E contiene il filamento di RNA

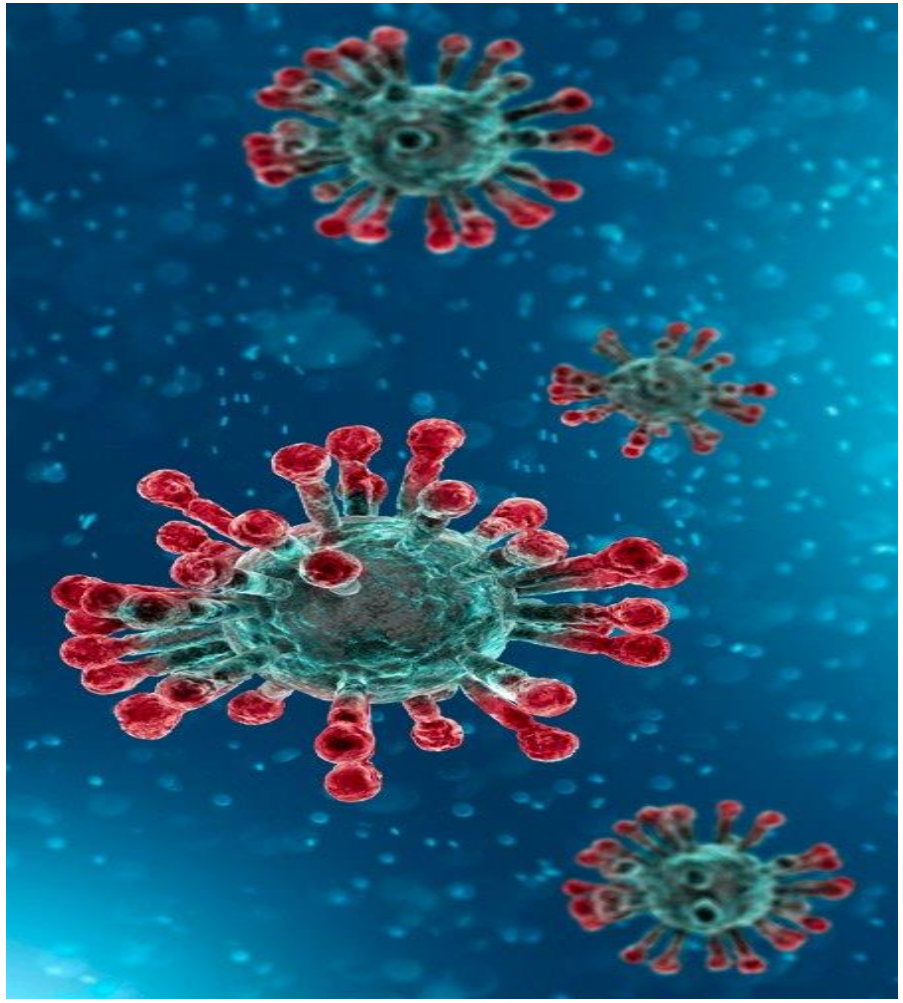
Il filamento di RNA è molto lungo per cui molti errori nella fase di REPLICAZIONE

MUTAZIONI frequenti, adattamento a nuovi ospiti

Come il virus della SARS (con cui condivide l'80% del genoma) anche 2019-nCov utilizza **ACE2** (**angiotensin-converting enzyme**) come recettore d'ingresso nelle cellule epiteliali delle vie respiratorie inferiori
Lo **SPIKE di Sars-CoV-2** è una glicoproteina che si lega al recettore ACE 2 della cellula ospite
E' una sorta di grimaldello che permette al virus di entrare nella cellula
Il **recettore ACE 2** è presente nelle cellule del cavo orale, delle basse vie respiratorie (epitelio alveoli polmonari) ma anche colon, Ileo, miocardio, tubulo prossimale del rene, ma la clinica non corrisponde precisamente alla distribuzione dei recettori ACE2
Forse agisce una proteina di membrana del virus?

Il virus all'interno delle cellule delle vie respiratorie si moltiplica

Il virus evoca la risposta immunitaria del paziente



La malattia Co-ViD-19

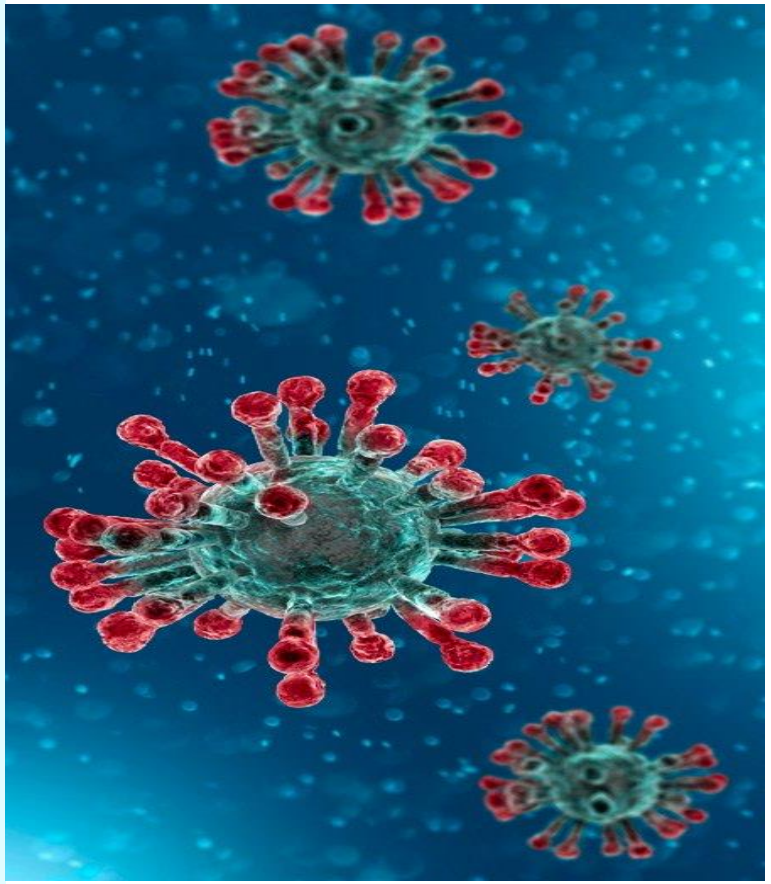
Il **periodo di incubazione** – tra contagio e malattia – varia da 2 a 11 giorni, con un massimo di 14 giorni

L'**85% dei contagiati** :

- non sviluppa sintomi (contagiati asintomatici) oppure
- sviluppa pochi sintomi o sintomi lievi e guarisce senza cure particolari

Il **15% dei contagiati può sviluppare sintomi più gravi** a livello respiratorio

La mortalità è circa il 2% (SARS 10%; MERS 34%)



QUADRO SINTOMATICO (secondo l'Ospedale Spallanzani dopo i primi ricoveri, e dai 99 casi dello studio descrittivo, contrassegnati con *, pubblicato da Lancet https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2820%2930211-7/fulltext

- Congiuntivite associata a febbre
- (Interessamento dell'interstizio polmonare) Polmonite bilaterale (75%)
- Febbre (83%)* moderata o febbricola
- Astenia intensa
- Affaticamento durante la febbre e forte debolezza, compresa pesantezza delle palpebre
- Respiro corto (31%)*
- Tosse (82%)*
- Dolori muscolari (11%)*
- Dolore agli arti durante la febbre
- Confusione mentale (9%)*
- Cefalea (8%)*
- Mal di gola (5%)*
- Rinorrea (4%)*
- Dolore al torace (2%)*
- Brividi che salgono e scendono lungo la schiena

La malattia da Co-ViD-19 nei casi gravi

POLMONITE INTERSTIZIALE e **ARDS (ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME)**

Polmonite a Chiazze, prevalentemente nelle regioni posteriori e nei Lobi inferiori, in aree periferiche e sub-pleuriche

Tempesta di citochine infiammatorie (proteine che richiamano cellule del sistema immunitario)

→inondazione di cellule immunitarie che riempiono gli alveoli

→distruzione di tessuto sano e tessuto infetto

→Endotelio dei vasi indebolito → fluido nei polmoni

→Non ci sono più scambi di Ossigeno → il paziente «affoga»

→Virus dai polmoni ad altri organi → Rene (**INSUFFICIENZA RENALE**); Fegato

Symptoms of COVID-19

(coronavirus disease 2019)

Systemic:
- Fever
- Fatigue

Kidneys:
- Decreased function

Intestines:
- Diarrhea

Respiratory:
- Sneezing
- Runny nose
- Sore throat
- Dry cough
- Shortness of breath

Circulatory system:
- Decreased white blood cells

C’è stata un’epidemia di tamponi oltre che di virus?

«Essere positivi al tampone non significa essere malati»
Pierpaolo Sileri Viceministro della Salute 26 febbraio 2020

Chi deve fare il tampone?

- il paziente sintomatico anche lieve che soddisfa il criterio epidemiologico
- il paziente sintomatico «più grave» anche in assenza di contatti con contagiati

Chi non deve fare il tampone?

il **paziente asintomatico** anche se è entrato in contatto con contagiati o ha viaggiato/soggiornato nelle zone «rosse»:
è richiesta una «quarantena» di 14 giorni al proprio domicilio con sorveglianza attiva

- *Un tampone negativo fatto in un paziente asintomatico, che però sta ancora «incubando» la malattia, può dare la falsa sicurezza di «non contagio»*
- *Un tampone positivo in un paziente asintomatico può negativizzarsi in pochi giorni*

TAMPONE MOLECOLARE (Real Time PCR per SARS-CoV-2)

Scopo del tampone è dimostrare la presenza del virus

Prelievo di materiale biologico da:

- Basse vie respiratorie (escreato o da lavaggio bronco-alveolare)
- Tampone oro-faringeo (Pronto Soccorso)

Sequenza codificata di procedure:

- **ESTRAZIONE** di acidi nucleici dal materiale biologico raccolto (Reazione a Catena della Polimerasi – Polymerase Chain Reaction- PCR)
- **AMPLIFICAZIONE** cioè riproduzione di molte copie dell'acido nucleico-target)
- **RIVELAZIONE**: sonde «primers» si legano a sequenze-bersaglio dell'acido nucleico-target.

Se è presente il virus, è emesso un **segnale di fluorescenza**, il tampone è positivo

Se il virus non c'è, non c'è segnale di fluorescenza, il tampone è negativo il tampone è negativo

….La positività del tampone è confermata dall'ISS

Però….il tampone è sempre affidabile?

FALSI NEGATIVI: 10%

Errore nella raccolta del materiale biologico → scarsa «qualità» del prelievo → falsi negativi

Errore nella raccolta del materiale biologico → Poco materiale biologico raccolto → falsi negativi

Fasi precoci del contagio, pazienti asintomatici e assenza di coronavirus nel materiale biologico → falsi negativi

FALSI POSITIVI: 1%-4%

Cross-reazioni con acidi nucleici non specifici → falsi positivi

Rischio di contaminazioni con altri acidi nucleici → falsi positivi

Il 12 febbraio il CDC americano denuncia la presenza di kit diagnostici inefficaci

assis
associazione di studi e informazione sulla salute

Dott. Stefano Petti dell'Università La Sapienza di Roma

Perché si fanno i tamponi (in linea generale)?

- Diagnosi individuale
- Tracciare la diffusione del virus (tamponi su pazienti sintomatici e loro contatti stretti
- Investigare e capire il livello di diffusione del virus nella popolazione: in questo caso andrebbe fatto anche ai pazienti asintomatici

assis
associazione di studi e informazione sulla salute

Dott. Stefano Petti dell'Università La Sapienza di Roma

E' vero che il tampone è tarato sull'RNA virale, quindi sul suo genoma, ma **non ci sono ad oggi dati certi sulla sua**:

- **sensibilità** (quanto accuratamente è in grado di rilevare il virus)
- **specificità** (quanto è in grado di dare positività al COVID-19 e non ad esempio ad altri coronavirus
- **potere predittivo** (elemento cruciale, quanto un risultato positivo indica una reale infezione, e, viceversa, quanto un risultato negativo indica la sua assenza).

Tutti questi dati, essendo un test nuovo, **sono ancora in attesa di validazione**, per cui non possiamo essere certi, statisticamente parlando, dell'affidabilità assoluta di questo test. Per cercare di ovviare infatti di norma si eseguono sui soggetti prescelti due test diversi, fatti con tecniche diverse, e la positività deve essere attestata per entrambe le prove.

E **al 27/02/2020, i positivi ad entrambi i test sono in numero di 280 sui 650 circa che ci mostrano ai telegiornali**. Va anche detto che questa discrepanza potrebbe anche essere dovuta a ritardi di tipo organizzativo nel fornire i risultati dei test, ma questa è la situazione ad oggi.

Elenco dei laboratori che possono effettuare la diagnosi molecolare su campioni clinici respiratori secondo protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 indicati dall'OMS

TOSCANA

- Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Laboratorio di Virologia, Università degli Studi di Firenze Viale Morgagni, 48 – 50134 Firenze

- UO Virologia Universitaria, Azienda Ospedaliero- Universitaria Pisana

- UOC Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Dipartimento Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Siena

TEST SIEROLOGICO E DOSAGGIO DEGLI ANTICORPI

Prelievo di sangue venoso→ nel siero (che non comprende la parte corpuscolata del sangue: globuli bianche/globuli rossi) ricerca e dosaggio di **ANTICORPI**

IgM (implicati nell'attacco al Virus): l'infezione è attiva

IgG o anticorpi di memoria: infezione pregressa

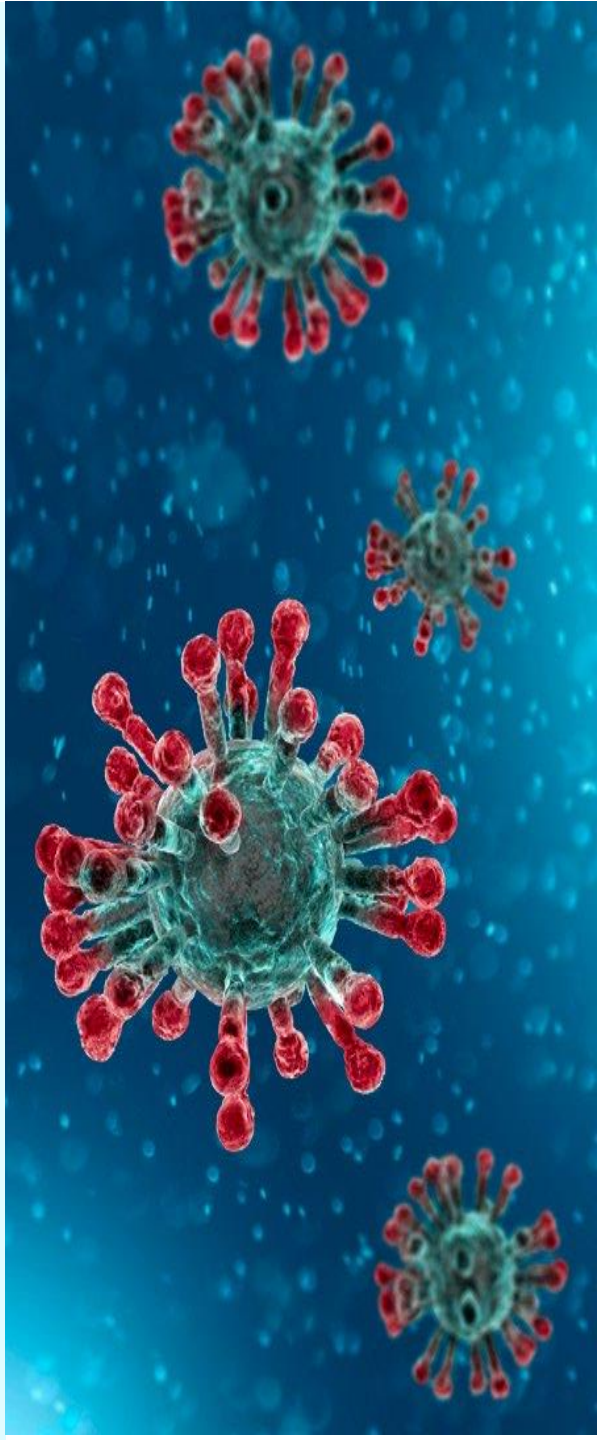
Dal dosaggio e dalle percentuali sapremo:

- prevalenza di **IgM**: soggetto infetto e quindi contagioso
- prevalenza di **IgG**: è stato a contatto con il virus
  ha avuto un'infezione in passato e l'ha superata
  è una protezione per un successivo contatto con il virus

Ancora non si sa se l'immunità indotta da Sars-Cov-2 è permanente oppure no

Inoltre sembra che dopo guariti persista la viremia che predispone a recidive (2 casi in Cina)

Kit tascabili che danno risposta in 10 minuti. Secondo le certificazioni delle aziende sembrano attendibili. Non ancora disponibili



Coronavirus, Droplet: la regola del metro di distanza

Grazie per l’attenzione