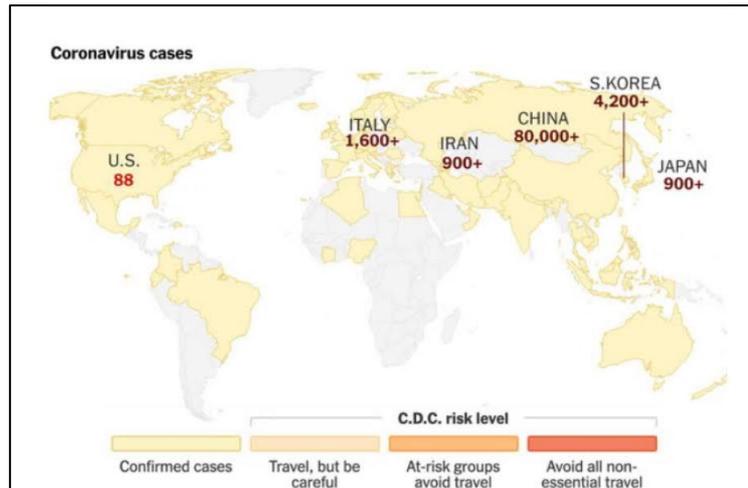




## Lo sviluppo epidemico del Covid 19, le misure di prevenzione e le fastidiose incognite

TESTO DI MAURIZIO FERRI

Mentre il bilancio dall'epidemia del nuovo coronavirus Covid-19 continua a salire in Italia, con 1577 casi e 34 decessi, e nel mondo con un totale globale di 89.000 casi in 65 paesi, due sono gli elementi che emergono dai focolai nel Nord Italia, poi con casi nelle altre regioni, ma per la maggiore parte collegati ai due grossi clusters nelle regioni Lombardia e Veneto.



Il primo elemento è l'alta concentrazione di casi che trova una prima spiegazione negli intensi rapporti commerciali ed economici tra Nord Italia e Cina. I dati: le regioni settentrionali ospitano il 56,6% del totale dei residenti di nazionalità cinese; Milano è la prima provincia per numero (11,1%) delle aziende gestite da cittadini cinesi. Il secondo elemento è relativo alla distribuzione dei casi (curva epidemica) concentrati in un arco temporale ristretto. Difatti, tra giovedì 20 e lunedì 24 febbraio, si è improvvisamente passati da 0 a oltre 200 casi di infezione tra le 50 mila persone del territorio della zona rossa dei dieci comuni del lodigiano. Un simile incremento non ha precedenti nemmeno in relazione ai focolai cinesi e non può essere spiegato con i tempi d'incubazione del Covid-19 (media 14 giorni). Quest'ultima condizione, di apparente diffusione rapida dell'infezione, è piuttosto legata ai ritardi nella conferma di casi precoci e all'effetto dei tamponi fatti a tappeto che hanno portato alla rilevazione di un numero elevato di casi in pochi giorni o alla comparsa rapida dei clusters. È ovvio che non si tratta di condizioni attribuibili alla diffusione più rapida della malattia, bensì alla capacità di identificare e confermare i casi più rapidamente rispetto ai periodi precedenti.

Sebbene l'epicentro dell'epidemia da Covid-19 sia nel Nord Italia, in relazione ai focolai negli altri paesi europei e dal punto di vista epidemiologico, ciò sembrerebbe non essere legato alla presenza



di catene di contagio più consistenti nel nostro paese, ma ad una maggiore efficienza del nostro sistema di sorveglianza nell'intercettare più casi attraverso l'estensione dei test tamponi faringei a più soggetti.

Osservando la dinamica delle catene di contagio, è ipotizzabile che il virus sia arrivato in Italia con un cinese o un italiano provenienti dalle zone a rischio della Cina, molto probabilmente senza sintomi apparenti, diversamente dalla coppia di coniugi cinesi ricoverati allo Spallanzani di Roma, la cui grave sintomatologia ha poi consentito di attivare in modo repentino i controlli e la quarantena dei contatti ed evitare la propagazione del contagio. Se consideriamo il tempo di insorgenza dei sintomi del 'paziente 1' o 'indice' (16 febbraio) ed il periodo di incubazione di 2-14 giorni del coronavirus ([0-24 giorni](#)), il contagio potrebbe essersi verificato in un arco temporale che va dal 1 al 14 Febbraio. Calcolando poi gli stessi tempi di incubazione per il 'paziente 0' (non ancora individuato), ci spostiamo indietro intorno alla terza settimana di Gennaio, prima del blocco dei voli disposto dal nostro Governo il 31 Gennaio, e dunque il 'paziente 0' potrebbe essere giunto in Italia con un volo diretto precedente, con un volo indiretto dopo il blocco o con l'ultimo volo dalla Cina, ma sfuggito ai controlli termici effettuati su tutti i passeggeri, verosimilmente perché senza febbre o paucisintomatico.

Ma c'è anche un altro aspetto che merita una attenta considerazione e che porta ad ipotizzare l'insorgenza dei focolai di Covid-19 ancora indietro nel tempo. E' [l'osservazione nel basso lodigiano](#) dall'ultima settimana di Dicembre 2019 fino a metà gennaio 2020 di un picco anomalo di [polmoniti](#) (35 in una settimana all'ospedale di Piacenza vicinissimo a Codogno, area del focolaio epidemico) con febbri altissime di decine di pazienti, non solo anziani, ritenuto eccezionale rispetto alle statistiche dell'influenza stagionale. Con l'epidemia conclamata di Covid-19 nella seconda settimana di febbraio, i sospetti hanno poi portato a cercare e a trovare tracce degli anticorpi contro il Covid-19 in molti vecchi pazienti di polmonite. Come fa osservare [Enrico Bucci](#) sulla base di questi accertamenti e con le dovute valutazioni epidemiologiche, si può dedurre che il Covid-19 sia presente in Italia da molto più tempo di quanto finora affermato, forse dagli inizi di dicembre. Se consideriamo una circolazione virale precoce con un numero di individui infettati in Italia molto più alto di quello stimato, è praticamente impossibile trovare il 'paziente zero'. È probabile inoltre che molte persone abbiano sviluppato l'immunità, non abbiano manifestato sintomi o paucisintomatici e che soprattutto la condizione di portatori asintomatici abbia di fatto aumentato la circolazione virale.

L'evoluzione temporale dei casi italiani con la presenza del picco anomalo di polmoniti nel mese di dicembre 2019, sembra essere compatibile con [l'origine dell'epidemia in Cina](#) che, secondo uno



studio recente di [ricercatori dell'Università Statale di Milano](#), può essere collocata tra la seconda metà di ottobre e la prima metà di novembre 2019. La ricerca appena accettata per la pubblicazione sul *Journal of Medical Virology* con i risultati già inviati dalla rivista all'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), dimostra come sulla base della stima del numero riproduttivo o tasso di riproducibilità virale ( $R_0$  o numero di persone che in media ogni individuo infetto contagia a sua volta) e del tempo di raddoppiamento delle infezioni, la circolazione del Covid-19 è avvenuta poche settimane prima dei primi casi di polmonite identificati nella città di Wuhan ad inizio dicembre 2019.

Le analisi filogenetiche di 52 genomi virali completi del Covid-19 condivise dai ricercatori cinesi su database pubblici e la valutazione di  $R_0$  attraverso modelli matematici ed evolutivi, hanno consentito di fare le seguenti stime: da un  $R_0$  molto limitato, inferiore a 1, a dicembre il virus è infatti passato a 2,6 (ogni contagiato ha prodotto altri 2,6 casi) con un tempo di raddoppio dell'epidemia ogni quattro giorni, una super-accelerazione che ha fatto ipotizzare l'acquisizione da parte del virus di una maggiore efficienza di trasmissione dovuta o a variazioni della capacità di diffusione interumana o alle caratteristiche della popolazione infettata. Altro dato epidemiologico che può spiegare il passaggio  $R_{01} \rightarrow R_{02}$  nel focolaio cinese è il fatto che lo *spillover* iniziale serbatoio animale-uomo e le prime trasmissioni persona-persona siano state limitatamente efficienti per poi aumentare in rapidità ed efficienza nel mese di dicembre. Questo dato dimostra che il Covid-19 è efficiente nella trasmissione interumana. Basti pensare alla rapidità di trasmissione virale avvenuta sulla nave da crociera Diamond Princess, con almeno 634 casi confermati tra passeggeri ed equipaggio su 3.700, favorita sicuramente da condizioni di affollamento in spazi ristretti e dalla decisione scellerata delle autorità sanitarie giapponesi di non consentire già all'inizio lo sbarco dei casi con sintomatologia. Mettendo in quarantena insieme i malati e i sani, il governo giapponese ha creato una capsula Petri galleggiante, un buffet umano per il Covid-19.

### ***Le misure di prevenzione e l'equazione $R_0$***

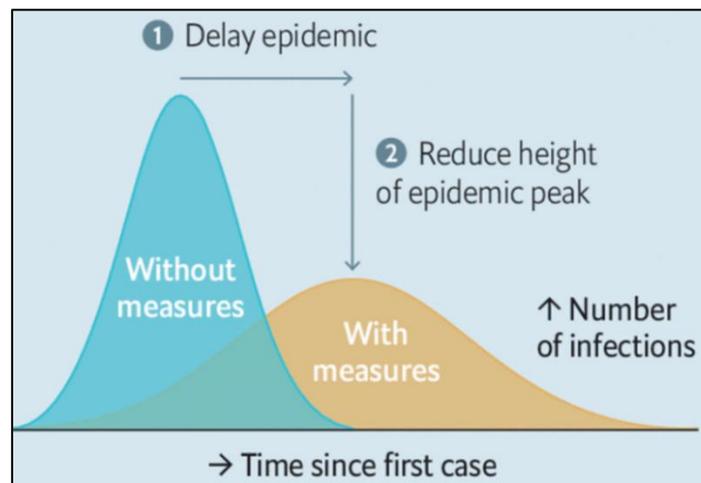
Le misure di prevenzione per contrastare e rallentare l'epidemia dovrebbero mirare a ridurre l'entità delle variabili correlate al parametro  $R_0$ . Il Covid-19 ha un  $R_0$  di 2,1-3,3, una stima che può cambiare (incertezza) a seconda delle regioni e dello stadio evolutivo dell'epidemia. L'equazione che riassume questo parametro è:

$$R_0 = \text{rischio di trasmissione } (p) \times \text{velocità di contatto } (y) \times \text{durata } (D).$$

Se  $R_0 > 1$ , la crescita epidemica è esponenziale, se  $R_0 < 1$ , la crescita diminuisce rapidamente.



Come può essere modificato nella pratica il tasso di riproducibilità? Agendo sulle variabili. Possiamo ad esempio ridurre il rischio di trasmissione  $p$  se le persone indossano maschere e si lavano le mani più frequentemente. Analogamente la variabile  $D$ , legata alla durata della trasmissione può essere ridotta riducendo i tempi di diagnosi delle persone infettate e fornendo cure mediche adeguate. Infine la velocità di contatto ( $\gamma$ ) può essere ridotta se le persone evitano di condividere spazi ristretti o frequentare luoghi affollati o si mettono in auto-quarantena nelle loro case. La variabile  $p$  è legata alle misure di protezione adottate a livello individuale, la variabile  $D$  è condizionata dalla capacità di risposta sanitaria, mentre la variabile  $\gamma$  contiene le misure predisposte a livello delle comunità (es. cordoni sanitari attorno alle zone rosse del lodigiano e simili misure in quelle confinanti consistenti nel blocco delle movimentazioni, limitazioni di assembramenti nei luoghi pubblici ecc.).



Riproduzione: da CDC di Atlanta

Come si nota nel grafico, il corso di un'epidemia è modellato dai valori che assume il parametro  $R_0$ . Se  $R_0$  è alto, e dunque in mancanza di misure di contenimento e di distanziamento sociale, il numero di persone infette sale rapidamente (picco a sinistra), diversamente se vengono adottate misure efficaci sia a livello individuale che comunitario ( $R_0$  basso) si riduce il numero delle persone infettate per diminuzione dell'esposizione (la curva epidemica sale e scende più lentamente, senza mai raggiungere il picco a sinistra). Tutti questi cambiamenti comportamentali, se adottati in modo costante dalla popolazione nelle aree rischio, aiuteranno a ridurre l' $R_0$ . Con il Covid-19 dunque, analogamente agli altri virus pandemici influenzali (H1N1, SARS) l'obiettivo degli interventi di sanità pubblica a livello regionale, nazionale e globale è di appiattire la curva epidemica e ridurre la diffusione del contagio nel tempo.



Se queste misure possono sembrare risolutive per il contenimento dell'epidemia da Covid-19, purtroppo le cose si complicano a causa di un'ulteriore preoccupazione. Infatti, a differenza della SARS, come già osservato, per il Covid-19 si parla di possibilità di trasmissione dell'infezione durante il periodo di incubazione (portatori asintomatici), come dimostrato da uno [studio giapponese](#) secondo cui metà delle infezioni virali secondarie si verificano durante il periodo di incubazione. A ciò si aggiunge l'evidenza documentata di portatori asintomatici. E quindi, tornando al nostro  $R_0$ , anche se i controlli vengono implementati nel modo più efficace dopo il periodo di incubazione (in presenza di sintomi), verrebbe ridotto solo del 50% (ovvero da 2,6 a 1,3), ma sempre  $> 1$  che indica uno sviluppo esponenziale tipico dell'epidemia.

La possibilità di avere portatori asintomatici ha fatto emergere posizioni divergenti, di conferma o di esclusione per il Covid-19. Vediamo meglio le evidenze scientifiche a riguardo.

### ***Il portatore asintomatico di Covid-19***

In presenza di persone infette ma asintomatiche o lievemente sintomatiche (supponendo che queste persone siano in grado di trasmettere il virus), l'identificazione delle catene di trasmissione e la successiva tracciabilità dei contatti sono molto più complicate se si fa riferimento alla sorveglianza sindromica che punta essenzialmente sul sintomo febbre. Per l'infezione SARS-CoV e più recentemente, del virus Ebola, in presenza di sintomi evidenti è stato più facile attivare la tracciabilità dei contatti e contenere l'infezione nella popolazione esposta.

Sebbene l'[ECDC](#) parli di incertezza epidemiologica sul fatto che casi lievi o asintomatici possano trasmettere il Covid-19, ci sono studi scientifici che dimostrano la presenza di portatori asintomatici. I portatori asintomatici sono un fenomeno ben noto, ma riguardo al Covid-19, un nuovo patogeno, questa condizione può complicare gli sforzi scientifici per rilevare i casi e frenare la trasmissione. Difatti è proprio la mancanza di manifestazioni gravi della malattia a compromettere la nostra capacità di contenere la diffusione del virus.

[Anthony Fauci](#) direttore dell'Istituto Nazionale di Allergie e Malattie Infettive degli Stati Uniti non ha dubbi sul fatto che per il Covid-19 ci possano essere casi che non hanno sintomi e come portatori sani del virus possano trasmetterlo ad altri. La domanda piuttosto è: quanto è diffuso questo fenomeno per il Covid-19? sta diventando un fattore importante o è un evento insolito? che impatto ha sul sistema di sorveglianza epidemiologica attuata nel nostro paese e sui criteri di utilizzo di tamponi (testi PCR) attualmente utilizzati per rilevare la presenza e limitati solo a persone con



sintomatologia o con dimostrato collegamento con casi confermati, sospetti o provenienti da zone a rischio?

Vediamo quali sono le evidenze scientifiche attuali. In un contributo pubblicato il 21 Febbraio sulla rivista JAMA [dell'American Medical Association](#) viene descritto un focolaio occorso nella città cinese di Anyang all'inizio di gennaio. La sequenza di eventi suggerisce che il Covid-19 possa essere stato trasmesso da un portatore asintomatico. I fatti: cinque membri di una famiglia contraggono l'infezione dopo aver ospitato una donna di 20 anni (paziente 1) proveniente dalla città di Wuhan, epicentro dell'epidemia cinese. I controlli clinici e strumentali (TAC del torace) del paziente 1 non rilevano sintomi o anomalie. La donna risulta negativa al primo test PCR, poi positiva ed infine negativa al terzo test. Un [caso simile](#) era già stato documentato in Cina ed aveva riguardato un ragazzo di 10 anni, asintomatico e con alcune anomalie alla TAC. La presenza di portatori o *carrier* asintomatici è stata dimostrata anche in [Germania](#). A febbraio, nel corso dei controlli su 126 cittadini tedeschi espatriati dalla zona di Wuhan, due persone che avevano superato lo screening sintomatologico, sono risultate positive a due test successivi di RT-PCR.

Ad oggi, è ancora sconosciuto il meccanismo attraverso il quale i portatori asintomatici acquisiscono l'infezione Covid-19 senza mostrare sintomi. Sicuramente il dato che vede più dell'80% dei pazienti (almeno con riferimento a quelli cinesi) con sintomi lievi (es. raffreddore stagionale) può rendere il controllo dell'epidemia più difficile. Le persone con infezione da Covid-19, ma senza sintomatologia grave, possono continuare a svolgere la loro vita quotidiana, viaggiare entrare in stretto contatto con le altre e diffondere inconsapevolmente il virus. [In queste condizioni](#) un virus che presenta una bassa minaccia per la salute a livello individuale, può comportare un rischio elevato a livello di popolazione, con un impatto notevole sui sistemi sanitari pubblici ed economici. Al momento non conosciamo il posizionamento del Covid-19 nella scala di trasmissibilità persona-persona. Ma stando ai dati che confermano una rapida evoluzione epidemiologica, possiamo riconoscere al Covid-19 un'efficienza (di trasmissione) elevata, sebbene con patogenicità apparentemente inferiore rispetto alla SARS, ma potenzialmente rafforzata dalla presenza di eventi di super-diffusione (ambienti nosocomiali) o dei [super spreaders](#) in casi specifici, tutte condizioni per una diffusione su larga scala.

### ***Diffusione del Covid-19 attraverso la via oro-fecale***

Sebbene la via principale di trasmissione del Covid-19 resti quella aerea, attraverso le goccioline di aerosol emesse dalle persone infette (tosse e starnuti), ci sono evidenze dell'esistenza della via orale-fecale. Uno [studio recente](#) ha rilevato il virus oltre che nei tamponi orali e di sangue, anche in



quelli anali dei pazienti infetti oltre che confermato la presenza di anticorpi in tutti i pazienti. Si ipotizza dunque l'eliminazione attraverso le feci ed eventuale diffusione virale in ambienti con scarse condizioni igieniche alla maniera dei Norovirus. Ma ciò che costituisce la novità dello studio è la presenza del virus nei tamponi anali o nel sangue in pazienti negativi al tampone orale. Questi risultati indicano l'impossibilità di escludere l'infezione da Covid-19 esclusivamente sulla base di tamponi orali negativi. In [conclusione](#), sebbene la via fecale-orale non rappresenti un driver della trasmissione di Covid-19 (il suo ruolo e significato restano da confermare), sarebbe prudente in caso di negatività del tampone orale ricorrere anche al test sierologico di IgM e IgG come conferma dell'infezione virale.

### ***Le reinfezioni da Covid-19***

In Cina ed in [altri paesi](#) sono stati osservati numerosi casi di reinfezione da Covid-19 in pazienti dimessi e ritornati positivi al test, a volte alcune settimane dopo. [Uno studio](#) del *Journal of American Medical Association* svolto su quattro membri del personale medico infetto trattati a Wuhan, l'epicentro dell'epidemia, conferma il dato che alcuni pazienti guariti rimangono portatori anche dopo aver soddisfatto i criteri di dimissione (due test negativi, assenza di sintomi ed Rx torace negativo). [Diverse le spiegazioni](#): - una risposta anticorpale insufficiente nei pazienti nella fase di convalescenza che li espone ad una reinfezione; - il virus potrebbe essere "bifasico", il che significa che è inattivo prima di creare nuovi sintomi; - frammenti del virus possono rimanere nel sangue ed essere rilevati dal test anche dopo che il sistema immunitario ha distrutto la sua capacità infettiva; errori o discrepanze dei test.

Ad oggi, in Cina secondo i dati della *National Health Commission*, sono stati dimessi 36.117 pazienti, che rappresentano quasi il 46% dei casi totali. Se il tasso di reinfezione stimato è del 14%, si apre un nuovo scenario di rischio per il Covid-19.

### ***L'origine zoonotica del Covid-19***

Dalle analisi filogenetiche effettuate sulle sequenze del genoma completo del Betacoronavirus Covid-19, i pipistrelli sembrano essere il serbatoio animale, ma l'ospite intermedio non è stato ancora identificato. D'altronde è conosciuta la propensione dei coronavirus a cambiare ospite, e dunque non può essere escluso il coinvolgimento di un'altra specie intermedia responsabile dell'inizio del focolaio di Wuhan. Tuttavia, tre importanti aree di lavoro sono già in corso in Cina per comprendere l'origine zoonotica del focolaio. Queste includono le prime indagini sui casi con insorgenza dei sintomi a Wuhan per tutto il mese di dicembre 2019, il campionamento ambientale



nel mercato di Huanan e altri mercati della provincia, la raccolta di registri dettagliati sulla fonte e sul tipo di specie selvatiche vendute nel mercato di Huanan e sulla destinazione di quegli animali dopo la chiusura del mercato. Se i pipistrelli costituiscono un potenziale serbatoio animale di Covid-19, per via dell'evoluzione biologica e dello sviluppo di meccanismi cellulari di protezione che li fa convivere senza soccombere con virus letali per l'uomo (Ebola, SARS, Nipah, Rabbia, MERS), è anche possibile che abbiano trasmesso il coronavirus ad un animale intermedio, necessariamente mammifero, analogamente ai coronavirus SARS e MERS, passati dal pipistrello rispettivamente alla civetta delle palme e cammello e da questi all'uomo. Per il Covid-19 si era parlato all'inizio del serpente, evidenza poi smentita da un team di [virologi scozzesi diretti da David L. Robertson](#). L'ultimo candidato come ospite intermedio è adesso il [pangolino](#). Il pangolino è un mammifero in via di estinzione, il più trafficato del mondo, venduto illegalmente e utilizzato come ingrediente nella medicina tradizionale cinese. [Ricercatori cinesi](#) avevano già pubblicato un rapporto ad Ottobre 2019 che documentava la presenza nei pangolini di una varietà di coronavirus dei quali poi sono state rese pubbliche le sequenze genomiche. Più di recente, l'agenzia di stampa Xinhua cita uno [studio svolto presso la South China Agricultural University](#): dopo aver testato più di 1.000 campioni di animali selvatici, i ricercatori hanno trovato una corrispondenza con le sequenze Covid-19 del 99%. E' indubbiamente un dato interessante su cui possono essere fatte ulteriori indagini, anche se determinare la trasmissione di un virus da un animale a un essere umano richiede molte più informazioni. Il [gold standard](#) per la sicura associazione epidemiologica pangolino-Covid-19 rimane la dimostrazione che i casi in Cina si sono ammalati dopo essere stati a contatto con questa specie (manipolazione) e che lo stesso genotipo è presente nel nuovo serbatoio.

2 marzo 2020