

# Coronaviridae



Diversi tipi di virus nella famiglia con differenti manifestazioni cliniche (respiratorie / gastro-intestinali) e gravità (da lieve a grave).

Nella famiglia:

HCoV-... (229E, OC43)	Raffreddore comune	1965
SARS-CoV-1	Sindrome respiratoria acuta grave + gastroenterite	2003
MERS-CoV	Sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus	2012
SARS-CoV-2	COVID-19: sintomi al tratto respiratorio superiore e inferiore e sintomi gastrointestinali	2019



Il coronavirus fa parte della famiglia dei *coronaviridae*. Molti di questi virus non sono considerati preoccupanti per l'uomo e causano spesso infezioni al tratto respiratorio superiore. Il primo virus della stessa famiglia che ha destato preoccupazione è stato il SARS-COV-1 che si diffuse nel 2003. Grazie alle analogie genetiche (circa il 79%) tra il virus SARS-COV-1 del 2003 e il virus SARS-COV-2 del 2019, molto di tutto quello che sappiamo oggi di questo nuovo virus proviene da studi effettuati sul primo SARS. Nonostante le somiglianze genetiche però ci sono alcune differenze essenziali che rendono i due virus diversi per contagiosità e letalità.

La SARS era decisamente più letale (tasso di mortalità del 10%) ma non così contagiosa come risulta essere il SARS-CoV-2.

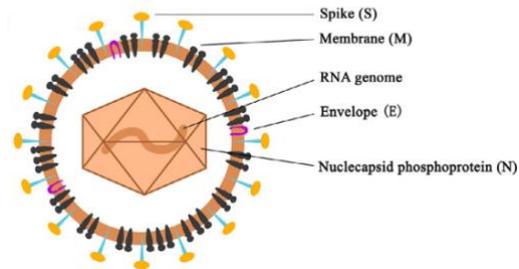
E' utile menzionare inoltre che tra SARS-COV-1 e SARS-COV-2, nel 2012 si è scoperta la MERS (Middle-East Respiratory Syndrome, **sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus**) sempre della stessa famiglia e anche questa più letale dell'attuale virus in circolazione, ma principalmente circoscritta solamente a persone venute in contatto con i cammelli.

Oggi ci troviamo ad affrontare il SARS-CoV-2 chiamato più comunemente COVID19 dalla malattia che provoca.

# SARS-CoV-2



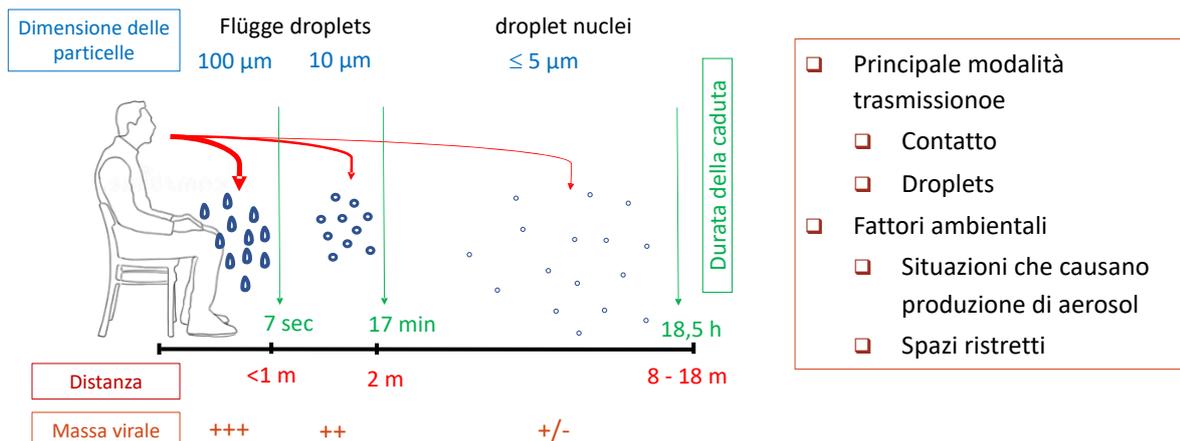
Virus a RNA a singolo filamento positivo + pericapside (involucro)



Questa è una rappresentazione del virus. Gli aculei presenti nel pericapside (involucro esterno del virus) danno il nome di CoronaVirus in quanto al microscopio sembrano formare una corona esterna.

Una cosa essenziale sulla conoscenza della composizione del virus è che essendo un virus a involucro esterno è sufficiente rompere quello stesso involucro per inattivare il virus. Può sembrare banale, ma per fare questo basta del sapone!

## SARS-CoV-2: Modalità di trasmissione



Le malattie respiratorie si trasmettono tramite secrezioni respiratorie. Quando una persona tossisce produce una serie di goccioline (droplets) di dimensioni diverse. Le goccioline più grandi che contengono più virus (e che quindi sono più infettive) sono anche più pesanti e cadono più velocemente e non fluttuando nell'aria, non vanno

molto lontano. Al contrario, le goccioline più piccole possono restare nell'aria più a lungo e andare più lontano. Abbiamo infine delle particelle, chiamate *droplet nuclei* (quello che comunemente chiamiamo aerosol) che possono fluttuare nell'aria per molte ore prima di disperdersi.

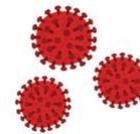
Non tutte le malattie respiratorie hanno il loro virus distribuito equamente tra queste goccioline, e di conseguenza non hanno le stesse modalità di trasmissione. Per esempio, il morbillo ha una concentrazione maggiore nei droplets nuclei; viene identificato come un virus a diffusione aerea che lo rende quindi anche molto più contagioso in quanto capace di restare nell'aria con un'alta concentrazione di virus per diverse ore. Non è questo il caso del SARS-CoV-2, come non lo era per il SARS-CoV-1

Nel caso del SARS-Cov-2, essendo il virus maggiormente presente nei droplets di dimensioni maggiori, la preoccupazione principale è quando per esempio si sta di fronte a qualcuno che tossisce, in particolare se non ci si copre bocca, naso e occhi. In seguito i droplets cadono sulle superfici e le contaminano, rendendo queste ultime a loro volta un'altra fonte di contagio. Ad oggi sappiamo che questo virus è stabile su superfici non porose per ore o perfino giorni.

Quindi, oltre alla possibilità di un contagio diretto da persona a persona (vicinanza con una persona che tossisce), c'è il rischio anche di un contagio da superficie a uomo nel caso si tocchi una superficie contaminata e poi ci si tocchi la bocca, il naso o gli occhi.

Per quanto riguarda i droplets nuclei, sappiamo con certezza che sono creati nel corso di alcune manovre mediche (ad esempio l'intubazione, aspirazione delle vie respiratorie, rianimazione cardio-polmonare di pazienti in arresto) ma vi sono evidenze crescenti che anche la tosse, il canto, il semplice atto di parlare ne possa produrre. L'aerosol quindi, sebbene in misura minore, può essere anche esso via di trasmissione del Covid19; da qui quindi l'importanza di areare spesso le stanze se si soggiorna in ambienti chiusi.

# Presenza e sopravvivenza del virus nell'ambiente



## ESSERI UMANI

<b>Espettorato</b>	+/- giorni
<b>Pelle</b>	+/- 1 ora (?)
<b>Feci</b>	1 – 2 giorni fino a 4 giorni se diarrea
<b>Sangue</b>	+/- probabilmente temporanea
<b>Urina</b>	?
<b>Sperma / Latte materno / Prodotti del concepimento</b>	? – no indicazioni della presenza di SARS-CoV-2 finora

## STABILITÀ AMBIENTALE DEL SARS-COV-2<sup>1</sup>

Substrato	Tempo	Riduzione
Aerosol generato	3 ore	0.8 log <sub>10</sub>
Superfici di rame	4 ore	Eliminato
Cartone	24 ore	Eliminato
Acciaio inox	2 giorni	3 log <sub>10</sub>
Plastica	3 giorni	3 log <sub>10</sub>

## CONDIZIONI AMBIENTALI

Sopravvivenza	Freddo	Caldo
Secco	↗	↘↘
Umido	↗↗↗	↘

<sup>1</sup> van Doremalen, N et al., NEJM (in press), Mar 2020

Cosa sappiamo del virus nell'ambiente e nelle persone?

Sappiamo che il virus è presente **nell'espettorato e nelle secrezioni respiratorie** per giorni. Un recente studio ha rinvenuto il virus in persone con sintomi lievi o moderati fino a 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Le curve di decadimento virale ci permettono di ipotizzare che il virus sparisce entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Dagli altri studi sui diversi coronavirus si pensa che sulla **pelle** possa restarci per circa un'ora.

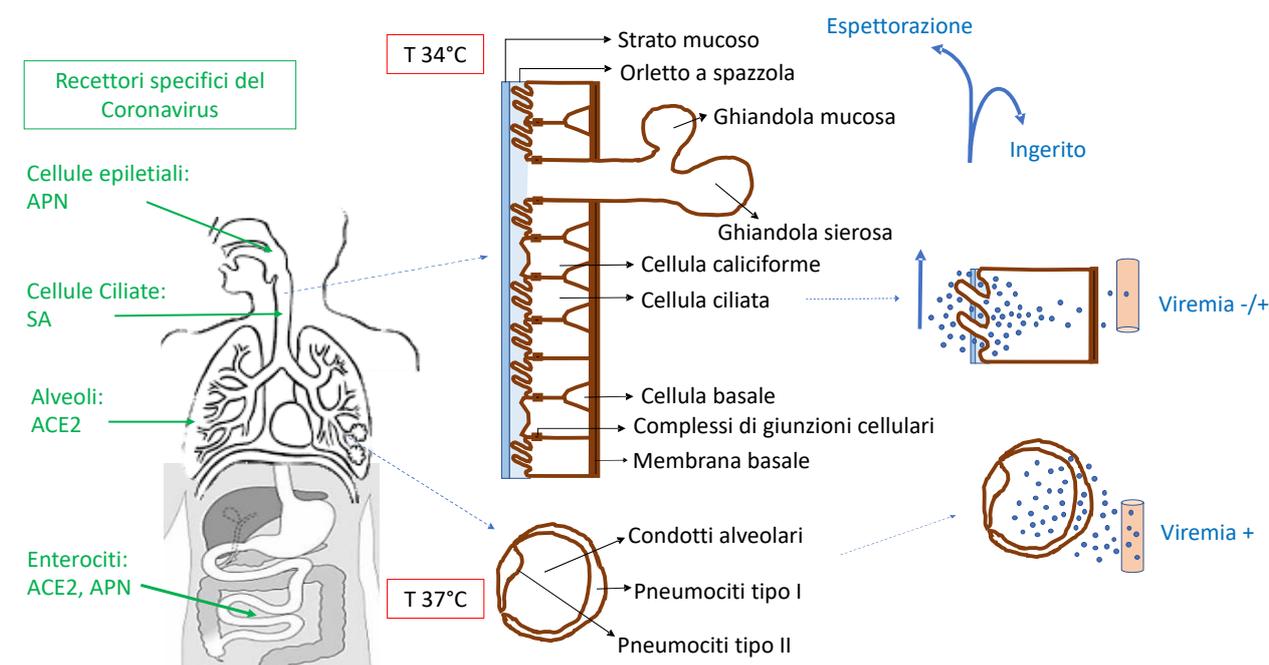
Nelle **feci** si pensa che resti 1 o 2 giorni, massimo 4 in caso di diarrea (pH più alto), ma nessuno è stato ancora in grado di coltivare il SARS-CoV-2 dalle feci, e quindi di dimostrare che esse possano veicolare l'infezione.

**Sangue:** in studi recenti su 9 pazienti con sintomi moderati, non è stato trovato virus coltivabile nel sangue, cosa diversa per pazienti con sintomatologia severa. La presenza del virus nel sangue risulta comunque essere transitoria tanto da rappresentare un rischio trascurabile di infezione.

Non esistono ancora studi sufficienti a stabilire con certezza la presenza del virus nell'urina nello sperma e altri prodotti del concepimento. Ad oggi però nessun bambino nato da madre positiva è stato trovato positivo, quindi si ritiene che non ci sia un passaggio transplacentare.

Uno studio ambientale realizzato nel Marzo 2020 dal Rocky Mountain Lab nel Montana, ha analizzato la **presenza del virus su diverse superfici e nell'ambiente** creando degli aerosol in spazi chiusi e analizzando la presenza del virus a tre ore di distanza, dimostrando che si era verificata solo una riduzione di 1 log = un decimo della quantità iniziale, che è ancora una quantità piuttosto significativa. Su superfici di rame, dopo 4 ore il virus era sparito. Sul cartone devono passare almeno 24 ore prima di non avere tracce del virus, sull'acciaio inox, dopo 2 giorni si è avuta una riduzione di 3 log, ma non la scomparsa totale, e sulla plastica ci sono voluti 3 giorni per avere una riduzione di 3-log.

Da tenere presente che tutti questi dati derivano da condizioni in ambiente di laboratorio, non in situazioni reali. Tuttavia sappiamo dagli altri studi su altri coronavirus che condizioni ambientali con freddo e umidità aumentano drasticamente la sopravvivenza del virus. In ambienti caldi, e in particolare caldo secco, i coronavirus tendono a non sopravvivere a lungo.



### Accenni di fisiopatologia.

Ci sono diversi recettori nel tratto respiratorio a cui si possono attaccare diversi coronavirus. Il virus della SAR, provocava un'infezione del tratto respiratorio inferiore, in quanto si legava ai recettori ACE2 (enzima di conversione angiotensina 2) e rimaneva bloccato principalmente nei polmoni. Essendo i ricettori ACE2 presenti anche nel tratto intestinale, il virus portava spesso anche sintomi gastro-intestinali.

Anche il SARS-CoV-2 si lega a questi recettori ACE2, e di conseguenza si ha un'infezione polmonare acuta con possibilità di alcune manifestazioni gastrointestinali. Tuttavia, ci sono stati casi anche di infezioni al tratto respiratorio superiore provocate dal SARS-CoV-2, quindi probabilmente il virus ha la capacità di legarsi anche ad altri recettori presenti in questo tratto.

Quando il virus è presente nel tratto respiratorio inferiore e causa una polmonite, questo provoca spesso la rottura degli alveoli permettendo al virus di entrare anche nel sangue. Ecco perché in questo caso è possibile rinvenire il virus anche nel sangue delle persone con sintomatologia grave.

# COVID-19 – Contagiosità



## Incubazione

- 1 – 12.5 giorni (95% entro 12 gg, <1% fino a 16 giorni) → **Protocollo di quarantena dei contatti**
- Convalescenza: La contagiosità si riduce drasticamente dopo la fase sintomatica ed è considerata praticamente nulla dopo **10 gg** dall'inizio dei sintomi

## Chi può infettare?

Prima dei sintomi	Durante i sintomi	Dopo i sintomi
Durante il periodo di incubazione: probabilmente 24 ore prima della insorgenza dei sintomi	Anche con sintomi leggeri	No virus isolato nei tratti respiratori inferiori/superiori: 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi
In misura minore anche i casi asintomatici		Deceduti: ancora non chiaro

Fonti: WHO & Qun Li et al., NEJM, January 29<sup>th</sup>, 2020, Wölfel R, et al., medRxiv pre-print, 8 Mar 2020

11

Il periodo di incubazione varia da un minimo di 1 giorno fino a un massimo di 14

## Chi è in grado di infettare altre persone?

Gli studi hanno potuto dimostrare che la carica virale è massima nelle persone sintomatiche, soprattutto nei primi giorni di malattia, e nelle 24-48 ore precedenti all'inizio dei sintomi. Queste persone e queste fasi dell'infezione sono quelle più infettive.

Tuttavia, anche le persone asintomatiche possono avere una carica virale sufficiente ad infettare altre persone.

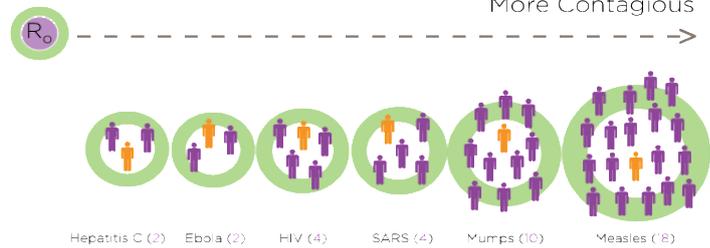
L'infettività dipende infatti anche da altri fattori, comportamentali e non. È intuitivo che una persona infetta che tossisce, starnutisce e non adotta le misure di prevenzione raccomandate potrà infettare altri anche in presenza di una carica virale bassa. Quindi non si può collegare l'infettività di una persona con la gravità della malattia o i suoi sintomi.

Per questo è importante adottare regole di igiene respiratoria anche in assenza di sintomi e a prescindere dalla conoscenza del proprio stato di eventuale positività.

# COVID-19

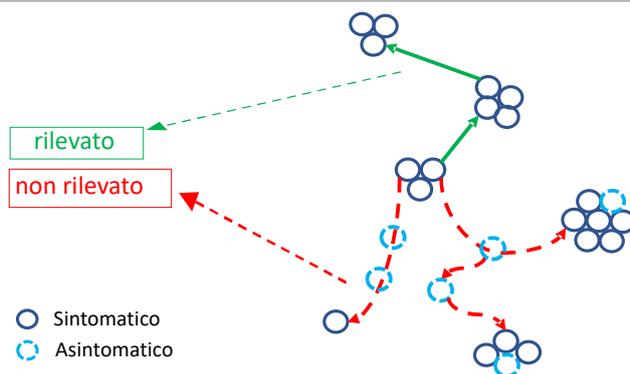
$R_0$ : 1.4 – 5 (Volume 26, Number 7—July 2020 *Research* High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

→ ora considerato più alto probabilmente (persone asintomatiche)



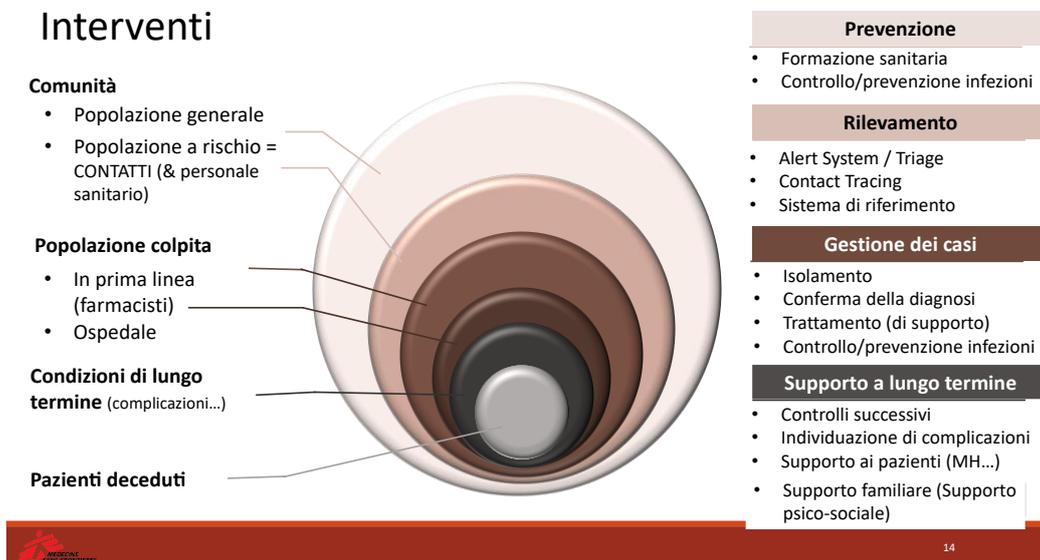
Dai primi studi effettuati in Cina hanno calcolato che tra i 2 e i 3 nuovi casi derivavano da 1 solo caso già conosciuto, che ragionevolmente ha infettato gli altri. Dalla slide si vede la comparazione dell'indice di riproduttività del SARS-CoV-2 con altre malattie come l'epatite C (non troppo infettiva) o il morbillo (tremendamente infettivo). Ora che siamo sempre più consapevoli di casi asintomatici, ci rendiamo conto che probabilmente ci sono molti più casi di quelli che si identificano. Quindi il tasso di riproduttività ( $R_0$ ) è probabilmente più alto di queste stime iniziali.

## Controllo dell'epidemia: rompere la catena di trasmissione



Gruppi di persone sintomatiche e asintomatiche che entrano in contatto tra loro e che infettano altre persone, formano come delle catene di trasmissione dove il virus circola e si riproduce. Per interrompere la propagazione del virus e quindi avere un controllo sull'infezione il concetto è quello di provare a rompere quelle catene che legano le persone tra loro.

Questo sistema è però molto complicato se si considerano tutte le persone asintomatiche che non sono a conoscenza quindi di poter trasmettere il virus. Il rischio infatti è quello di continue infezioni tra persone che rimangono asintomatiche fino a una che presenta sintomatologia ma per cui sarà impossibile rintracciare la fonte di inizio contagio.



Per ciascuna delle diverse fasi da prima del contagio alla cura del paziente malato, le priorità devono seguire una serie di interventi specifici.

La prevenzione nelle comunità, deve avere la finalità di evitare che le persone si ammalino.

Quando le persone sono ammalate le dobbiamo individuare il prima possibile, attraverso sistemi di segnalazione e triage negli ospedali o centri di salute. Con il contact-tracing si cerca di rompere la catena di cui si è parlato prima e prevenire ulteriori infezioni.

I pazienti malati o confermati positivi vanno isolati.

Anche se ancora non abbiamo dati sufficienti che ci diano un quadro di eventuali complicazioni a lungo termine, i malati più gravi hanno spesso una riabilitazione lunga che deve prevedere supporto medico ma anche psicologico.

Importante non dimenticare che anche i famigliari di persone decedute dovrebbero poter contare su un sistema di assistenza psicologica se necessario.

