

## Coronavirus: aspetti epidemiologici

### *Coronavirus: epidemiological aspects*

**MASSIMO CICOZZI**

**Università Campus Bio-Medico di Roma**

La pandemia che ha appena fatto il giro del mondo è senza precedenti. Ci sono state epidemie con una mortalità più alta di questa, ma erano più circoscritte. Il mese di dicembre del 2019 è emerso a Wuhan (provincia di Hubei, Cina) un nuovo virus, SARS-CoV-2, dichiarato responsabile del nuovo COVID-19. La sintomatologia clinica riconosce un ampio range di sintomi da blandi a più severi. Febbre, tosse secca, dispnea sono i sintomi più comunemente associati a una infezione da SARS-CoV-2 e sono riportati in almeno l'83, l'82 e il 31 per cento dei pazienti. Si è stabilito un periodo di incubazione della malattia di 14 giorni dopo aver avuto contatto con il virus e confermare un caso probabile di SARS-CoV-2. I metodi filogenetici sono stati di fondamentale importanza insieme ai sistemi di homology modelling per tracciare l'origine e l'evoluzione di questa epidemia da COVID-19. È stato possibile individuare la sorgente di infezione e quindi il passaggio dall'animale all'uomo e datarne l'accadimento. Il virus muta per adattarsi all'uomo e facendolo può diventare meno aggressivo: non dimentichiamoci che il coronavirus normalmente dà un raffreddore nell'uomo. Gli studi sierologici di cui tanto si parla in questi giorni potrebbero fornire la risposta ai quesiti oggi irrisolti.

**Parole chiave:** COVID-19, Ecosistema, Epidemiologia, Pandemia, Virus

*The pandemic that has just gone around the world is unprecedented. There have been epidemic with higher mortality but circumscribed. In December 2019 a new virus, SARS-CoV-2, declared responsible for the new COVID-19, emerged in Wuhan (Hubei province, China). Clinical symptomatology recognizes a wide range of symptoms from mild to more severe ones. Fever, dry, cough, breathlessness are the most commonly associated symptoms with SARS-CoV-2 infectio and are reported at least 83,82 and 31 percent of patients. The incubation period has been established in 14 days after contact with the virus and confirm a probable case of SARS Cov-2. Phylogentic methods has been of paramount importance along with homology modelling to trace the origin and the evolution of this pandemic. It was possible to idenfy the source of infection and then the transition from the animal to the manand date the occurrence of it. The virus mutates to adapt to humans and doing so can become less aggressive: let's not forget that the coronavirus normally gives a cold in humans. Epidemiological sero-survey on an acceptable sample size will give a lot of important informations about currently unresolved questions*

**Key words:** COVID-19, Ecosystem, Epidemiology, Pandemic, Virus

Indirizzo per la corrispondenza  
Address for correspondence

**Prof. Massimo Ciccozzi**  
Università Campus Bio-Medico di Roma  
Via Álvaro del Portillo 21, 00128 Roma  
e-mail: m.ciccozzi@unicampus.it



Più distruggiamo gli ecosistemi, più smuoviamo i virus dai loro ospiti naturali e ci offriamo come un ospite alternativo. Siamo troppi, 7,7 miliardi di persone, e consumiamo risorse in modo troppo affamato, a volte troppo avido, il che ci rende una specie di buco nero al centro della galassia: tutto è attirato verso di noi. Compresi i virus. Ai giorni nostri pensare a germi, virus, batteri e parassiti è normale. I media parlano di contagi, di microrganismi provenienti da altre nazioni, di epidemie, ne mostrano immagini. Si pubblicizzano farmaci, si parla di prevenzione e di sistemi di protezione da propagazioni di malattie infettive. Questa è l'era delle epidemie. Afta epizootica, febbre catarrale, influenza aviaria, SARS, Ebola, vie di trasmissione, zone soggette a restrizioni, aree di sorveglianza, vaccinazioni di massa: siamo ormai avvezzi alla terminologia del contagio.

La pandemia che ha appena fatto il giro del mondo è senza precedenti. Ci sono state epidemie con una mortalità più alta di questa, ma erano più circoscritte. Ci sono state epidemie altrettanto estese, ma avevano un tasso di mortalità più basso. Inondazioni, carestie, terremoti ed eruzioni vulcaniche hanno prodotto distruzioni dell'essere umano così terribili da sfuggire alla comprensione, ma prima d'ora non era mai avvenuta una catastrofe contemporaneamente così improvvisa, così devastante e così universale. 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 scatenarlo.

Il mese di dicembre del 2019 è emerso a Wuhan (provincia di Hubei, Cina) un nuovo virus, SARS-CoV-2, dichiarato responsabile del nuovo COVID-19 (Zhu et al., 2018; Cui et al., 2020). La Commissione Sanitaria Municipale di Wuhan ha emesso la notifica "Avviso urgente sul trattamento della polmonite con cause sconosciute" e ha pubblicamente riconosciuto, per la prima volta, che i recenti casi di polmonite in alcune istituzioni mediche a Wuhan erano legati al mercato all'ingrosso Wuhan Seafood.

Dopo una rapida diffusione in tutto il mondo della malattia, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha annunciato una pandemia di COVID-19. Sulla base dell'analisi epidemiologica, la trasmissione da animale a uomo sembra essere la probabile origine della pandemia, poiché i primi casi sono stati rilevati in pazienti con storia recente di visite al mercato umido di Wuhan (Benvenuto et al., 2020a). I coronavirus appartengono alla famiglia Coronaviridae e sono virus a RNA + a singolo filamento circondati da un "envelope" e sono divisi in 4 generi Alfa, Beta, Gamma e Delta. A oggi sono stati identificati sette coronavirus umani (HCoV) che rientrano nei generi Alfa e Beta. Il genere Alfa include l'HCoV-NL-63 e l'HCoV-229E, mentre il Beta-genere comprende l'HCoV-OC43, hCoV-HKU1, SARS-CoV (Sindrome Respiratoria Acuta Grave), il Mers-CoV (Sindrome Respiratoria Medio-Orientale) e il SARS-CoV-2 (Sindrome respiratoria Acuta Grave 2) (Zhu et al., 2020; Woo et al., 2020). Gli Alfa e i Beta coronavirus (l'HCoV-NL-63 e l'HCoV-229E, l'HCoV-OC43, hCoV-HKU1) di solito causano dei raffreddori stagionali comuni, ma possono in alcuni casi causare

gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore soprattutto negli anziani e nei bambini (Zaki et al., 2012). L'infezione da l'HCoV-NL-63 è stata significativamente associata anche all'infezione della laringe e delle vie respiratorie inferiori dei bambini (Weyers BA e van der Hoek, 2009; Choi et al., 2006). SARS-CoV-2 e Mers-CoV sono di origine zoonotica e causano gravi sindromi respiratorie spesso fatali (Cui et al., 2019).

La sintomatologia clinica riconosce un ampio range di sintomi, da blandi a più severi. Febbre, tosse secca, dispnea sono i sintomi più comunemente associati a una infezione da SARS-CoV-2 e sono riportati in almeno l'83, l'82 e il 31% dei pazienti (Wang et al., 2020). In questi pazienti chi sviluppa una polmonite è visibile ai raggi X con opacità e una figura a vetro smerigliato (Wang et al., 2020). Nei pazienti che sviluppano un distress respiratorio acuto ci può essere un peggioramento che può portare anche a esito infausto per insufficienza multipla d'organo. Circa il 2-10% dei pazienti con COVID-19 può presentare sintomi gastrointestinali come vomito diarrea e dolori addominali (Cui et al., 2019; Wang et al., 2020). Diarrea e nausea possono precedere lo sviluppo di febbre e sintomi respiratori in almeno il 10% dei pazienti (Cui et al., 2019).

Il meccanismo certo di trasmissione a oggi non è completamente noto, ma sembra accertato che la trasmissione interumana avvenga principalmente attraverso la diffusione di "droplets" all'interno della popolazione suscettibile all'infezione. Le autorità sanitarie cinesi hanno riportato al 23 gennaio del 2020 un tasso R0 tra 1,4 e 2,5, il che stava a significare che una persona infetta mediamente ne poteva infettare altre due. Un'altra possibile via di trasmissione, quella oro-fecale è stata ipotizzata quando il virus è stato rilevato nelle acque reflue di due ospedali cinesi dove erano trattati pazienti infetti da SARS-CoV-2. Il virus è stato rilevato anche nelle feci di pazienti affetti da polmonite virale così come in campioni respiratori: questo ha portato all'ipotesi di trasmissione oro-fecale così come tramite "fomites" (Wang et al., 2020; Holshue et al., 2020). Il periodo di incubazione del virus è una informazione importante per l'implementazione delle misure di controllo e sorveglianza. Questo periodo è stato stimato in una media di 5,1 giorni (95% I.C., 4,5-5,8 giorni), e sembra che il 97,5% dei soggetti può sviluppare i sintomi entro 11,5 giorni (95% I.C. 8,2-15,6 giorni) di infezione. Basandosi su queste stime, si è stabilito un periodo di incubazione della malattia di 14 giorni dopo aver avuto contatto con il virus per confermare un caso probabile di SARS-CoV-2 (ECDC, 20 Feb. 2020).

La filogenesi e i modelli di evoluzione molecolare sono una disciplina emergente che affronta con metodiche proprie delle scienze dell'informazione e computazionali i problemi della Biologia, dell'Igiene e della Sanità Pubblica. Le tecniche di filogenesi permettono la conoscenza della distribuzione di tipi e sottotipi virali e non, e della loro circolazione in specifiche aree, dell'origine e dell'evoluzione delle epidemie,

aprendo nuove prospettive per studi di epidemiologia, di diagnosi, di trattamento e prevenzione delle infezioni associate.

Negli ultimi anni in Italia, la filogenesi ha permesso una serie di lavori e di pubblicazioni nell'ambito delle malattie infettive che hanno contribuito in modo a volte determinante a migliorare la conoscenza dell'evoluzione di alcune epidemie provocate da virus zoonotici, che hanno poi fatto il salto di specie passando all'uomo e diventando di fatto delle virosi umane. Negli eventi epidemici come in questo ultimo che stiamo vedendo e che ci trova in prima linea, l'uso dei metodi filogenetici è stato di fondamentale importanza insieme ai sistemi di *homology modelling* per tracciare l'origine e l'evoluzione di questa epidemia da COVID-19. Con i metodi di *Maximum likelihood* e *Bayesiani* è stato possibile individuare la sorgente di infezione e quindi il passaggio dall'animale all'uomo e datarne l'accadimento. Con l'utilizzo della tecnica di *Homology modelling* è stato poi possibile individuare delle mutazioni importanti sotto pressione selettiva positiva, che quindi si sono poi fissate nel genoma virale dando un vantaggio evolutivo al virus. Questi metodi di epidemiologia moderna possono sicuramente dare informazioni utili in termini di prevalenza, incidenza e diffusione della malattia, possono aiutare a migliorare i criteri di diagnosi e a tracciare importanti strategie di prevenzione primaria e secondaria.

L'applicazione dell'analisi filogenetica allo studio dei genomi SARS-CoV-2 ha mostrato che questo nuovo coronavirus, responsabile della più grande pandemia in termini globali da virus a trasmissione respiratoria, è probabilmente dovuta a un salto di specie tra una animale, presumibilmente un pipistrello e l'uomo, come dimostrato filogeneticamente con una omologia tra sequenze isolate da pipistrello e sequenze isolate dall'uomo (Benvenuto et al., 2020a). L'analisi di similarità tra le sequenze di betacoronavirus dimostra e rinforza una distanza genetica del SARS-CoV-2 con il SARS-CoV e il Mers-Cov rispettivamente del 79 e 50% (percentuali di similarità) che sono stati rispettivamente i responsabili di altri due importanti eventi pandemici nel 2002-03 e nel 2012 (Peiris et al., 2004; van der Hoek et al., 2004). La percentuale di identità risulta invece del 88% con il coronavirus isolato da due pipistrelli SARS-like denominati Bat – SL-CoVZC45 e SL-CoVZXC21 (Lu et al., 2020). L'analisi genomica suggerisce che il SARS-CoV-2 è strettamente correlato ai coronavirus identificati nei pipistrelli, può anche essere plausibile che ci sia stato tra il pipistrello e l'uomo un ospite intermedio prima dell'introduzione del virus nell'uomo, ma a oggi non c'è dimostrazione di questo. Il salto di specie pipistrello-uomo sembra sia accaduto a metà novembre 2019 con un intervallo di confidenza che va da settembre a dicembre 2019 (Benvenuto et al., 2020b). Il tasso di evoluzione che ci dà una indicazione di quanto il virus possa cambiare nel tempo, in termini di possibili mutazioni, transienti e che si possano "fissare" nel virus per migliorare la sua "fitness", risulta essere stato all'inizio dell'epidemia tra 1 per 10<sup>4</sup> e 3 per 10<sup>3</sup>,

indicando che il virus può accumulare da 1 a 3 mutazioni ogni 1000/10.000 basi.

Con l'obiettivo di aumentare la comprensione delle dinamiche delle malattie in Italia e sostenere la pianificazione di interventi per la salvaguardia della salute pubblica, il 27 febbraio 2020 è stato istituito un sistema di sorveglianza sui nuovi casi, basandosi su un sistema di sorveglianza precedentemente esistente, incentrato solo su infezioni respiratorie gravi COVID-19 sospette e che venivano successivamente confermate dal tampone (Spiteri et al., 2020). Il sistema contiene i dati su tutti i casi confermati in laboratorio di COVID-19 in base alla definizione di caso pubblicata online e regolarmente aggiornata dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC): in questo modo si ottiene una analisi dei dati abbastanza accurata (ECDC 28 Mar. 2020; Riccardo et al., 2020). La conferma di laboratorio da parte di RT-PCR su tamponi rinofaringei viene eseguita a livello regionale (Stefanelli et al., 2020), successivamente, tutti i casi inizialmente confermati sono stati inviati per la conferma finale presso il Laboratorio nazionale di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità (Corman et al., 2020; CDC 2020). A causa dell'elevata concordanza (99%) tra i risultati di conferma con i laboratori impegnati, la politica è stata poi modificata consentendo a selezionate Regioni con commediata capacità di conferma di confermare direttamente COVID-19 casi (Ministero della Salute, 2020). I dati vengono raccolti quotidianamente utilizzando una piattaforma online o in alternativa, ricevuti come singoli set di dati dalle 19 Regioni e dalle 2 Province autonome del territorio italiano, secondo un track-record. I dati raccolti includono informazioni su: dati demografici, gravità clinica, co-morbidità, data di esordio dei sintomi, data di diagnosi, esito, regione di diagnosi e province di residenza.

La gravità clinica è stata definita come segue: (i) asintomatica – una persona trovata positiva per la SARS-CoV-2 senza segni apparenti o sintomi di malattia, (ii) pauci-sintomatico – una persona trovata positiva per SARS-CoV-2 con sintomi lievi generali (ad esempio con malessere generale, febbre non molto elevata, stanchezza, ecc.), ma nessun chiaro segno di malattia, (iii) lieve – una persona trovata positiva per SARS-CoV-2 con chiari segni e sintomi della malattia (ad es. malattie respiratorie), ma non abbastanza grave da richiedere il ricovero ospedaliero, (iv) grave – una persona trovata positiva per SARS-CoV-2 con chiari segni e sintomi di malattia (ad esempio malattie respiratorie) e abbastanza grave da richiedere il ricovero in ospedale, (v) critica – una persona trovata positiva per SARS-CoV-2 con chiari segni e sintomi di malattia (ad esempio, malattie respiratorie) gravi e abbastanza da richiedere l'ammissione a una unità di terapia intensiva (UTI), inoltre, il sistema di sorveglianza identifica se il soggetto segnalato è un operatore sanitario (HCW). L'operatore sanitario viene definito, in generale, come una persona che lavora nel settore Health Care indipendentemente dal ruolo, professione o attuale stato di lavoro.

Il sistema registra anche se la persona colpita ha una delle seguenti comorbidità: malattie cardio-vascolari, malattie respiratorie, diabete, carenze immunitarie, malattie metaboliche, malattie oncologiche, obesità, malattie renali o altre malattie croniche.

I casi di decessi associati al COVID-19 sono stati definiti come qualsiasi persona che è morta e a cui è stata diagnosticata una infezione da SARS-CoV-2.

I dati sono stati raccolti in un unico set di dati, puliti e analizzati quotidianamente per produrre un'infografica con i principali output di sorveglianza. Un bollettino più dettagliato è pubblicato bi-settimanalmente. Questi risultati sono disponibili pubblicamente sul portale web di Epidemiologia della ISS (Ministero della Salute, 2020). I tassi di attacco in ogni regione sono stati classificati come alti, intermedi e bassi in base alla gamma interquartile (IQR) dei tassi di attacco regolati come segue: (i) alto: tassi di attacco superiori al limite superiore dell'IQR; (ii) intermedio – all'interno dell'IQR; (iii) low – inferiore al limite inferiore dell'IQR.

I tassi di mortalità dei casi (CFR), non tenendo conto dei ritardi, sono stati calcolati in base all'età e al sesso e pesati con il metodo di regressione ponderato. È stato applicato un modello logistico multilivello (raggruppato per regione/AP) per valutare le caratteristiche associate alla morte, inclusa la fascia di età (ad esempio, 40, 40-49, 50- 59, 60-69, 70-79, 80-89, 90 anni), il sesso, lo stato HCW e la settimana di diagnosi. Sono stati stimati i rapporti di quote rettificati. Circa la dinamica di trasmissione, il numero di riproduzione di base  $R_0$  viene definito come il numero medio di casi secondari, generati in una popolazione completamente suscettibile dovuta a un caso primario. Questa è un'espressione del potenziale di trasmissione senza alcuna misura di contenimento e di prevenzione. Tuttavia, una volta introdotti gli interventi o quando diminuisce la suscettibilità alla popolazione, il potenziale di trasmissione in un dato momento viene misurato come numero riproduttivo netto  $R_t$ . Sia  $R_0$  che  $R_t$  per le regioni italiane in diverse situazioni epidemiologiche (alti, intermedi e bassi tassi di attacco corretti per l'età), selezionati tra quelli con la più alta robustezza dei dati, e i dati sono stati analizzati utilizzando un approccio bayesiano (28-30), informato dalle stime dell'intervallo seriale dai dati di tracciamento dei contatti in Lombardia. Dalle analisi è risultato evidente che il tempo medio di incubazione è di circa 6 giorni.

L'Italia ha subito un particolare andamento dell'epidemia che sembra dividerla in due parti distinte del paese, il che fa spontaneamente suggerire una domanda: perché il Nord e non il Centro-Sud? Perché la Lombardia e non il Lazio, la Campania o la Sicilia? Perché Milano e Bergamo e non Roma e Napoli?

L'epidemia di COVID-19 sembra aver viaggiato davvero a due velocità per il nostro Paese. È come se un immaginario baluardo l'abbia frenata all'altezza di Firenze. I dati della tabella qui sopra parlano chiaro: le regioni del Nord (27 milioni e 749 mila abitanti, il 45% della popolazione italiana) hanno l'81% dei contagiati (116.799 su 143.626) e l'87% delle

vittime (16.421 su 18.849). Se sul Nord si è abbattuto un vero e proprio tsunami epidemico, il Sud ha dovuto affrontare una situazione molto più gestibile. Il perché è un vero e proprio mistero finora senza spiegazione.

Ci sono alcune date da tenere a mente in questa vicenda che segnano il tragico percorso del COVID-19 in Italia:

30 gennaio – Allo Spallanzani di Roma vengono ricoverati due turisti cinesi (marito e moglie provenienti dallo Wuhan) positivi al virus. Fanno parte di una comitiva che ha girato un po' tutta in Italia. Sono sbarcati a Milano Malpensa il 23, hanno fatto sicuramente tappa a Parma e il 28 sono arrivati nella Capitale dove alloggiano all'Hotel Palatino in via Cavour. Hanno accusato febbre, raffreddore e difficoltà respiratorie e sono finiti all'ospedale specializzato in malattie infettive. Il tampone positivo ha aperto per loro un calvario di oltre 40 giorni dal quale, per fortuna, sono usciti perfettamente guariti. Da bravi turisti orientali, nel loro viaggio attraverso l'Italia, hanno sempre indossato la mascherina e non hanno infettato nessuno, nemmeno i loro venti compagni di viaggio, nemmeno il personale degli alberghi dove hanno dormito. Non solo, quindi, sono innocenti ma, come vedremo, possono aver aiutato Roma a prepararsi meglio all'impatto con il COVID-19.

21 febbraio – All'ospedale di Codogno, viene ricoverato Mattia, "l'atleta", il primo del focolaio che massacrerà la provincia di Lodi. Per lui si cerca, probabilmente sbagliando, un link cinese. Anche lui si farà oltre un mese di ospedale e uscirà guarito in tempo per veder nascere la sua primogenita Giulia. Si pensa che sia il "paziente uno", ma chissà quanti ce ne sono prima di lui. È abbastanza certo ormai che il virus circolava da almeno un mese, almeno così è dimostrato da lavori di filogenesi su sequenze italiane isolate da pazienti ricoverati in Lombardia. C'era stata la famosa partita Atalanta-Valencia (il 19 febbraio) e chissà quante altre occasioni di contatto ravvicinato. Così i casi sintomatici sono esplosi e le strutture probabilmente non erano pronte ad affrontarli. Il contagio in Lombardia potrebbe essere arrivato da un tedesco che aveva avuto contatti con una signora cinese in Germania. Quando l'epidemia esplose, si cerca di risalire ai link dei positivi con la Cina o i cinesi ma, probabilmente, ormai è tardi. Purtroppo, sono i lombardi che si passano tra loro il COVID-19. Fino all'8 marzo, a parte la zona rossa di Codogno che, infatti, funziona, non vengono introdotte distanze sociali. Altri elementi possono essere stati l'inquinamento ambientale e il clima umido. Ma di certo il grande contagio è avvenuto negli ospedali e nelle residenze per anziani. E proprio questo lasso di tempo in cui il centrosud era in attesa può avere influito: il fatto che il contagio abbia fatto il giro inverso, non da Roma a Milano, ma da Milano a Roma, ha certamente aiutato il centrosud a prepararsi meglio sotto tutti i punti di vista.

1 marzo – Allo Spallanzani arriva il primo caso davvero "romano". È una donna di Fiumicino: altre persone risultano infettate nella sua famiglia. Si teme l'esplosione del contagio anche a Roma che, per fortuna, ha avuto più tempo per prepararsi. La coppia cinese non ha infettato nessuno, ma ha avuto il meri-

to di spaventare la capitale, i suoi abitanti e le sue istituzioni. Lo Spallanzani ha avuto tutto il tempo di organizzarsi, affrontando circa duecento casi tutti risultati negativi, tra quello della coppia cinese e la famiglia di Fiumicino. Regione e istituzioni sanitarie hanno avuto un po' di giorni per attuare un piano, riempire gli ospedali di letti di terapia intensiva e organizzare addirittura un ospedale COVID, il Columbus, con tempi paragonabili a quelli del nosocomio costruito a Wuhan in dieci giorni. Insomma, la coppia cinese ha messo Roma davanti a un problema che, forse, non c'era ancora, ma è servito a prepararsi e non solo dal punto di vista istituzionale. Anche i cittadini ne hanno risentito positivamente. In sostanza, Roma pensava di avere il virus già in casa e si comportava di conseguenza; Milano non sapeva che il COVID-19 correva da tempo sottotraccia e, quando è uscito in superficie, la Lombardia ne è stata travolta: tra sapere (anche sbagliando) e non sapere, c'è una grossa differenza.

Ma i dati del "divario" epidemico tra il Nord e le altre macroregioni sono eclatanti anche da altri punti di vista. La "letalità", cioè il rapporto tra contagiati e deceduti, in Lombardia è del 18,26%, in tutto il Nord supera il 14%, mentre al Centro è dell'8,19 e scende ancora al 7,82% (Sud) e al 6,44% (Isole). Un dato assolutamente da prendere con le pinze: una letalità così, se fosse assoluta, sarebbe da Ebola. Come è noto, dai conti mancano i contagiati "asintomatici" che potrebbero essere anche circa dieci, venti volte più dei contagiati con sintomi e farebbero scendere la letalità a numeri più accettabili in tutto il Paese. Ma è chiaro che in Lombardia è morta tanta, troppa gente perché il virus ha potuto infiltrarsi laddove le persone erano più fragili: negli ospedali e nelle case di riposo per anziani.

Diverso è il caso del Veneto, dove una medicina più basata sul territorio (quella lombarda è decisamente "ospedalocentrica") ha saputo gestire l'epidemia tenendo il più possibile i contagiati lontano dagli ospedali senza perderne il controllo. C'è un dato interessante a questo proposito in Lombardia: il rapporto tra contagiati in isolamento a casa e contagiati ricoverati in ospedale è di 1 a 1. Assolutamente esagerato e, purtroppo, portatore di ulteriori contagi nosocomiali. In Veneto, invece, è finito in ospedale solo un malato su quattro, gli altri sono stati seguiti a casa. Questo, insieme al numero altissimo dei tamponi e all'attento "tracciamento" dei malati del primo focolaio, quello di Vo', ha permesso di circoscrivere e di controllare meglio l'epidemia. Un giudizio confermato dai numeri: Veneto e Lazio (5 e 5,8 milioni di abitanti) hanno, infatti, praticamente lo stesso andamento epidemiologico: il Veneto ha fatto 180 mila tamponi, ha trovato 12 mila contagiati e registra purtroppo 793 vittime (letalità del 5,9%). Il Lazio, con un terzo dei tamponi (61 mila), ha un terzo di contagiati (4.583) e un terzo delle vittime (263). La letalità è praticamente la stessa (5,73%). Insomma, si potrebbe dire che il Veneto ha gestito bene l'epidemia e che anche il Lazio, con un po' di tempo in più, un po' di fortuna e una buona organizzazione, è riuscito a contenere i danni.

Ma tornando al "mistero" del Centro-Sud, c'è un altro elemento che fa riflettere. Tra il 31 gennaio (scoperta dei due

cinesi positivi) e il 21 febbraio (paziente uno a Codogno) passano tre settimane in cui tutto prosegue normalmente. "Normalmente", vuol dire 101 corse al giorno di Trenitalia e 64 di Italo tra Milano e Roma, per un totale di poco meno di centomila passeggeri senza contare gli aerei, le auto, i pullman e i camion. Sono milioni di persone che in quell'arco di tempo vanno avanti e indietro. Sicuramente, tra di loro, ci sono tanti contagiati asintomatici. Eppure, non succede quasi nulla. Non si può dire, oggettivamente, che questo andirivieni da una regione che era già in piena pandemia senza saperlo e un'altra che si aspettava di entrarci da un momento all'altro, abbia portato a una crescita dei contagi a Roma e nelle altre aree del centrosud legate alla Capitale.

Come è stato possibile? Anche gli esperti non hanno una risposta sicura. Si dice che potrebbe essere, ma è solo una ipotesi, che il virus che circolava nel Nord da settimane fosse già un po' meno potente di quando era arrivato in Lombardia. Le sue mutazioni per adattarsi all'uomo potrebbero avergli fatto perdere carica virale. Possibile? Teoricamente sì. Il virus muta per adattarsi all'uomo e facendolo può farci meno male: non dimentichiamo che il coronavirus normalmente dà un raffreddore. Vero anche che Roma si è preparata più di Milano, perché ha avuto più tempo. Ma potrebbe darsi che la grande maggioranza dei contagiati che, sicuramente, sono andati avanti e indietro da Milano a Roma, fossero asintomatici e, quindi, potenzialmente un po' meno contagiosi. La questione della minore contagiosità degli asintomatici non è certa per il COVID-19, ma non è nemmeno stata esclusa e in via del tutto teorica è plausibile. Il virus muta perché "sbaglia" adattandosi e non sa "correggersi". Sul COVID-19 nessuno a oggi ha ancora dimostrato che le mutazioni lo abbiano 'indebolito'. Ma non si può escludere.

L'8 marzo, poi, ci furono poi, i famosi "viaggi della speranza", con migliaia di persone che hanno lasciato il Nord per tornare a casa (soprattutto al Sud). Molti erano infetti (si è parlato di un treno con decine di persone febbricitanti) e ci si aspettava che avrebbero provocato uno tsunami epidemico anche nelle regioni meridionali. Invece, anche questi viaggi hanno avuto impatto scarso o nullo sui dati epidemiologici. Basta a spiegarlo il fatto che molti di questi viaggiatori si sono messi da soli e disciplinatamente in quarantena?

Tirando le somme, abbiamo buone spiegazioni per la tragedia lombarda: il virus è andato in giro sottotraccia per almeno un mese e mezzo contagiando moltissima gente. Case di riposo e ospedali hanno offerto al COVID-19 un terreno di "caccia" fatto di persone fragili e indebolite; l'ambiente più inquinato e il clima in generale possono aver avuto un ruolo. Meno facile spiegare il "mistero" della barriera che ha frenato il virus nel suo viaggio da nord a sud: si è indebolito? Può essere, ma non ci sono evidenze a oggi di questo dato. Fra i milanesi che sono venuti a Roma e nel Centrosud nella finestra di febbraio, c'erano senz'altro molti contagiati asintomatici: ma questi potrebbero essere stati meno contagiosi proprio a causa della loro asintomaticità? Possibile, ma non dimostra-

bile. Clima e ambiente migliori? Anche qui siamo nel campo delle ipotesi. Roma e il Centrosud hanno avuto più tempo per organizzarsi e hanno saputo gestire bene l'emergenza? Probabilmente sì, ma anche così e con tutta la fortuna che può averci messo lo zampino, il mistero non si scioglie. Forse, capiremo meglio quando, fra qualche tempo, potremo avere i dati dei contagiati asintomatici (probabilmente, qualche milione). Gli studi siero epidemiologici, di cui tanto si parla in questi giorni, potrebbero fornire la risposta ai quesiti oggi irrisolti.

Magari scopriremo che, per qualche mutazione positiva, il COVID-19 ha "scelto" di essere meno pesante con gli italiani al di sotto di Firenze. La strada dello studio delle malattie infettive e della loro prevenzione e cura è stata molto lunga e drammatica. L'insegnamento di questa strada complicata è che è stata ideata da uomini di grandi intuizioni e genio e sempre da uomini è stata resa particolarmente tortuosa, nonostante il vecchio precetto di Cartesio: "È bene non cader nella stortura di pensare che tutto ciò ch'è contro le nostre consuetudini sia ridicolo, e contro ragione..." (René Descartes *Discorso sul metodo per ben guidare la propria ragione e cercare la verità nelle scienze, Prima Parte*, 1637).

## Bibliografia

Almeida JD, Tyrrell D. *The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture*. J Gen Virol 1967;1:175-8.

Benvenuto D, Giovanetti M, Salemi M, et al. *The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis*. Pathog Glob Health 2020a;114:64-7. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1725339>

Benvenuto D, Giovanetti M, Salemi M, et al. *The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis*. Pathog Glob Health 2020b. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1725339>

CDC. 2019 Novel coronavirus (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention, 2020 [quoted 20 Feb 2020] (<https://www.cdc.gov/coronavirus/COVID-19/lab/rt-pcr-detection-instructions.html>).

Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, et al. *The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005*. Clin Infect Dis 2006;43:585-92.

Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. *Detection of 2019 novel coronavirus (COVID-19) by real-time RT-PCR*. Eurosurveillance 23 Jan 2020;25:2000045.

Cui J, Li F, Shi ZL. *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses*. Nat Rev Microbiol 2019;2019;17:181-92.

EpiCentro. *Integrated surveillance of COVID-19: main national data*. [quoted 19 Mar 2020] (<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>).

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Algorithm for the management of contacts of probable or confirmed COVID-19 cases*. ECDC 20 Feb 2020.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Case definition and European surveillance for COVID-19, as of 2 March 2020*. European Centre for Disease Prevention and Control. [quoted 28 Mar 2020] (<https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-COVID-19>)

Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. *First case of 2019 novel coronavirus in the United States*. N Engl J Med 2020;382:929-36.

Istituto Nazionale di Statistica. *Demographic statistics*. [quoted 5 Apr 2020] (<http://demo.istat.it/pop2019/index.html>).

Kapikian AZ, James Jr HD, Kelly SJ, et al. *Isolation from man of "avian infectious bronchitis virus-like" viruses (coronaviruses) similar to 229E virus, with some epidemiological observations*. J Infect Dis 1969;119:282-90.

Liu Q-H, Ajelli M, Aleta A, et al. *Measurability of the epidemic reproduction number in data-driven contact networks*. Proc Natl Acad Sci 2018;115:12680-5.

Lu R, Zhao X, Li J, al. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. Lancet 2020;395:565-74.

Ministero della Salute. *Decreto Ministeriale N. 0007922 – COVID-19*. Aggiornamento della definizione di caso, 2020 (<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&odLe g=73669&parte=1%20&serie=null>).

Peiris J, Guan Y, Yuen K. *Severe acute respiratory syndrome*. Nat Med 2004;10:S88.

Riccardo F, Ajelli M, Andrianou X, et al. *Epidemiological characteristics of COVID-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic*. Cold Spring Harbor Laboratory 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20056861>

Spiteri G, Fielding J, Diercke M, et al. *First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 - February 2020*. Euro Surveill 2020;25:2000178.

Stefanelli P, Faggioni G, Presti AL, et al. *Whole genome and phylogenetic analysis of two SARS-CoV-2 strains isolated in Italy in January and February 2020: additional clues on multiple introductions and further circulation in Europe*. Euro Surveill 2020;25:2000305.

van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. *Identification of a new human coronavirus*. Nat Med 2004;10:368.

van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, et al. *Croup is associated with the novel coronavirus NL63*. PLoS Med 2005;2:764-70.

van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ. *Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions*. Euro Surveill 2013;18:20590.

Wang D, Hu B, Hu C, et al. *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China*. JAMA 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

Wang XW, et al. *Concentration and detection of SARS coronavirus in sewage from Xiao Tang Shan Hospital and the 309<sup>th</sup> Hospital of the Chinese People's Liberation Army*. Water Sci Technol 2005;52:213-21.

Wevers BA, van der Hoek L. *Recently discovered human coronaviruses*. Clin Lab Med 2009;29:715-24.

WHO Ebola Response Team. *Ebola virus disease in West Africa – the first 9 months of the epidemic and forward projections*. N Engl J Med 2014;371:1481-95.

Woo PC, Lau SK, Chu C-m, et al. *Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia*. J Virol 2005;79:884-95.

Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. *Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia*. N Engl J Med 2012;367:1814-20.

Zehender G, Lai A, Bergna A, et al. *Genomic characterization and phylogenetic analysis of SARS-COV-2 in Italy*. J Med Virol 2020;1-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25794>

Zhang J, Litvinova M, Wang W, et al. *Evolving epidemiology of novel coronavirus diseases 2019 and possible interruption of local transmission outside Hubei Province in China: a descriptive and modeling study*. medRxiv 2020.02.21.20026328.

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med 2020;382:727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001107>

Zhu Y, Li C, Li Chen, et al. *A novel human coronavirus OC43 genotype detected in mainland China*. Emerg Microb Infect 2018;7:173.