

Novel Coronavirus: notizie “attendibili” dal mondo tradotte in italiano per chi ne vuole sapere di più

Novel *Coronavirus*: notizie “attendibili” dal mondo tradotte in italiano per chi ne vuole sapere di più. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China; JAMA 07/02/2020 (abstract)

Dawei Wang, MD1; Bo Hu, MD1; Chang Hu, MD1; et al

A dicembre 2019, una polmonite da coronavirus (2019-nCoV) (NCIP) si è verificata a Wuhan, in Cina. Il numero di casi è aumentato rapidamente ma le informazioni in merito alle caratteristiche cliniche dei pazienti affetti sono limitate.

OBIETTIVO

Descrivere le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dell'NCIP.

DISEGNO DELLO STUDIO, IMPOSTAZIONI E

PARTECIPANTI

Studio monocentrico retrospettivo su 138 pazienti ospedalizzati consecutivamente con NCIP confermata presso l'Ospedale Zhongnan di Wuhan Università di Wuhan, Cina, dal 1 gennaio al 28 gennaio 2020; la data finale del follow-up era 3 febbraio 2020.

ESPOSIZIONI NCIP

Documentate.

PRINCIPALI RISULTATI E MISURE

Epidemiologiche, demografiche, cliniche, di laboratorio, i dati radiologici e di trattamento sono stati raccolti e analizzati. Esiti di malati critici pazienti e pazienti non criticamente malati sono stati confrontati. Presunta trasmissione correlata all'ospedale era sospettato se un gruppo di professionisti della salute o pazienti ricoverati negli stessi reparti è stato infettato e una possibile fonte di infezione potrebbe essere rintracciata.

RISULTATI

Di 138 pazienti ospedalizzati con NCIP, l'età mediana era di 56 anni (intervallo interquartile, 42-68; range, 22-92 anni) e 75 (54,3%) erano uomini. La trasmissione ospedaliera era sospettata essere il presunto meccanismo di infezione per la salute colpita professionisti (40 [29%]) e pazienti ospedalizzati (17 [12,3%]). Sintomi comuni inclusa febbre (136 [98,6%]), affaticamento (96 [69,6%]) e tosse secca (82 [59,4%]). La linfopenia (conta dei linfociti, $0,8 \times 10^9 / L$ [intervallo interquartile {IQR}, 0,6-1,1]) si è verificata in 97 pazienti (70,3%), tempo protrombinico prolungato (13,0 secondi [IQR, 12,3-13,7]) in 80 pazienti (58%) e lattato deidrogenasi elevato (261 U / L [IQR, 182-403]) in 55 pazienti (39,9%). Le scansioni tomografiche calcolate sul torace

mostravano ombre o chiazze bilaterali opacità del vetro smerigliato nei polmoni di tutti i pazienti. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto una terapia antivirale (oseltamivir, 124 [89,9%]) e molti hanno ricevuto terapia antibatterica (moxifloxacina, 89 [64,4%]; ceftriaxone, 34 [24,6%]; azitromicina, 25 [18,1%]) e terapia con glucocorticoidi (62 [44,9%]). Trentasei pazienti (26,1%) sono stati trasferiti all'unità di terapia intensiva (ICU) a causa di complicanze, inclusa la sindrome da distress respiratorio acuto (22 [61,1%]), aritmia (16 [44,4%]) e shock (11 [30,6%]). Il tempo mediano dal primo sintomo alla dispnea era di 5,0 giorni, al ricovero in ospedale di 7,0 giorni e l'ARDS era di 8,0 giorni. Pazienti trattati in terapia intensiva (n = 36), rispetto a pazienti non trattati in terapia intensiva (n = 102), erano più anziani (età mediana, 66 anni contro 51 anni), avevano maggiori probabilità di avere sottostante comorbidità (26 [72,2%] vs 38 [37,3%]) e hanno maggiori probabilità di avere dispnea (23 [63,9%] vs 20 [19,6%]) e anoressia (24 [66,7%] vs 31 [30,4%]). Dei 36 casi in terapia intensiva, 4 (11,1%) ha ricevuto ossigenoterapia ad alto flusso, 15 (41,7%) hanno ricevuto ventilazione non invasiva e 17 (47,2%) ha ricevuto ventilazione invasiva (4 sono stati commutati su membrana extracorporea ossigenazione). Al 3 febbraio, 47 pazienti (34,1%) sono stati dimessi e 6 sono morti (complessivamente mortalità, 4,3%), ma i restanti pazienti sono ancora ricoverati in ospedale. Tra quelli dimessi vivo (n = 47), la degenza in ospedale mediana è stata di 10 giorni (IQR, 7.0-14.0).

CONCLUSIONI E RILEVANZA

In questa serie di casi a centro singolo di 138 pazienti ospedalizzati con il NCIP confermato a Wuhan, in Cina, si presume la trasmissione ospedaliera del 2019-nCoV è stato sospettato nel 41% dei pazienti, il 26% dei pazienti ha ricevuto cure in terapia intensiva e la mortalità è stata del 4,3%.

2019 Novel Coronavirus—Important Information for Clinicians, JAMA, 05-02-2020

Carlos del Rio, MD¹; Preeti N. Malani, MD, MSJ^{2,3}

All'inizio di dicembre 2019 a un paziente è stata diagnosticata un'insolita polmonite nella città di Wuhan, in Cina. Entro il 31 dicembre l'ufficio regionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di Pechino aveva ricevuto la notifica di un gruppo di pazienti con polmonite di causa sconosciuta dalla stessa città. [1] Wuhan, la capitale della provincia di Hubei nella Cina centrale, è la settima più grande della nazione città, con una popolazione di 11 milioni di persone. Nei giorni successivi, i ricercatori del Wuhan Institute of Virology hanno eseguito analisi metagenomiche utilizzando il sequenziamento di nuova generazione da un campione raccolto da un lavaggio broncoalveolare e hanno identificato un nuovo coronavirus come potenziale eziologia. L'hanno chiamato romanzo coronavirus 2019 (nCoV-2019) [2]. I Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) si riferiscono ad esso come nuovo coronavirus 2019 (2019-nCoV) [3].

Al 4 febbraio 2020, sono stati segnalati più di 20000 casi di 2019-nCoV, il 98,9% dei quali in Cina, l'epidemia è collegata a oltre 400 morti. Poiché l'epidemia si sta evolvendo e la situazione sta cambiando rapidamente, è possibile trovare informazioni affidabili e aggiornate sul numero di casi e raccomandazioni sulla gestione dei casi e sugli interventi preventivi in vari siti, inclusa la pagina web sviluppata dal CDC.[3] Attualmente il numero di infezioni al di fuori della Cina rimane piccolo (circa 180), ma sono stati rilevati casi in 26 paesi, inclusi 11 casi negli Stati Uniti.

Sebbene non sia chiaro quante persone siano realmente infette,

uno studio di modellizzazione suggerisce che dal 25 gennaio 2020, 75815 individui sono stati infettati solo a Wuhan.[4] Gli autori hanno calcolato che il numero riproduttivo di base (il numero di casi generati da un individuo infetto), R_0 , di questo focolaio è di 2,68 (IC 95%, 2,47-2,86) e che l'epidemia raddoppia ogni 6,4 giorni. A causa del lungo viaggio tra Cina e città come Bangkok, Hong Kong, Singapore, Tokyo e Taipei, queste località hanno identificato la maggior parte dei casi al di fuori della Cina continentale. Man mano che i test diventano più frequenti, il numero reale di casi e l'intero spettro della malattia diventeranno più chiari. Tuttavia, per ora, sembra che rispetto agli altri 2 coronavirus zoonotici verificatisi negli ultimi 20 anni (sindrome respiratoria acuta grave [SARS] nel 2002 e sindrome respiratoria del Medio Oriente [MERS] nel 2012), 2019-nCoV sembra avere maggiore infettività (ad esempio, un R_0 più alto) e un tasso di mortalità minuscolo.

Dai dati sul sequenziamento genetico, sembra che ci sia stata una singola introduzione nell'uomo seguita dalla diffusione da uomo a uomo. Questo nuovo virus condivide il 79,5% della sequenza genetica con SARS-CoV e ha un'omologia del 96,2% con un coronavirus di pipistrello.[2] Inoltre, 2019-nCoV condivide lo stesso recettore di ingresso cellulare, ACE2, con SARS-CoV. Ciò che non è ancora chiaro è quale animale sia la specie intermedia tra pipistrelli e umani. Per la SARS si trattava di zibetti (*Civettictis civetta*, ndr), per MERS di cammelli, la fonte del 2019-CoV è ancora sconosciuta. All'inizio il mercato all'ingrosso di frutti di mare di Huanan è stato collegato epidemiologicamente.[1,5] È stato riportato che il periodo di incubazione di questo virus è di 5,2 giorni (IC al 95%, 4,1-7,0), [6] anche se si suggerisce che possa durare fino a 14 giorni. Non è chiaro quando inizia la trasmissione e, sebbene siano stati riportati casi che suggeriscono una trasmissione durante la fase asintomatica, è probabile che la maggior parte dei casi secondari provenga da individui sintomatici. La sindrome clinica è aspecifica e caratterizzata

da febbre e tosse secca nella maggior parte dei pazienti, con circa un terzo che soffre di respiro corto. Alcuni pazienti hanno altri sintomi come mialgie, mal di testa, mal di gola e diarrea[7]. L'età media dei pazienti è compresa tra 49 e 56 anni. [7,8] I casi nei bambini sono stati rari. Sebbene la maggior parte dei casi appaia lieve, tutti i pazienti ricoverati in ospedale presentano polmonite con infiltrati alla radiografia del torace e opacità a vetro smerigliato sulla tomografia computerizzata del torace.[8,9] Circa un terzo dei pazienti ha successivamente sviluppato una sindrome da distress respiratorio acuto e ha richiesto cure in unità di terapia intensiva. Ciò è particolarmente vero per i pazienti con condizioni di comorbidità come diabete o ipertensione.

Quando un paziente presenta febbre e sintomi respiratori (in particolare una tosse secca), i medici devono ottenere un'anamnesi di viaggio dettagliata. Se il paziente ha una storia di viaggio nella provincia di Hubei negli ultimi 14 giorni, dovrebbe essere considerato una persona sotto investigazione (PUI).

A patient in the United States who meets the following criteria should be evaluated as a patient under investigation (PUI) for 2019-nCoV

Clinical features	Epidemiologic risk
Fever or signs/symptoms of lower respiratory illness (eg, cough or shortness of breath)	Any person, including health care workers, who has had close contact with a laboratory-confirmed 2019-nCoV patient within 14 days of symptom onset
Fever and signs/symptoms of lower respiratory illness (eg, cough or shortness of breath)	A history of travel from Hubei Province, China, within 14 days of symptom onset
Fever and signs/symptoms of lower respiratory illness (eg, cough or shortness of breath) requiring hospitalization	A history of travel from mainland China within 14 days of symptom onset

If a PUI is confirmed, clinicians should notify their health care facility's infection prevention team as well as the local or state health department.

In caso di PUI, i medici devono informare immediatamente il team di prevenzione delle infezioni della propria struttura sanitaria e il proprio dipartimento sanitario locale o statale. I dipartimenti sanitari statali informano quindi il Centro operazioni di emergenza del CDC. Al momento i test diagnostici per il 2019-nCoV vengono condotti solo presso il CDC, ma si prevede che questo cambi presto per includere i dipartimenti sanitari statali.

I medici devono testare altri agenti patogeni respiratori; dato che questa è la stagione dell'influenza, i medici dovrebbero prendere in considerazione la prescrizione di oseltamivir in attesa dei risultati dei test per l'influenza. Non ha molto valore indossare una normale maschera per il viso in assenza di un'alta probabilità di essere esposti al coronavirus, ma quando c'è un alto grado di sospetto che un paziente possa avere 2019-nCoV, dovrebbe avere immediatamente

una maschera per il viso e gli operatori sanitari dovrebbe indossare respiratori N95.

Ad oggi, la gestione dell'infezione è stata ampiamente di supporto. Lopinavir / ritonavir è in fase di studio (identificatore del registro degli studi clinici cinesi: ChiCTR2000029308) sulla base di studi precedenti che suggeriscono possibili benefici clinici nella SARS e nella MERS.[1] Inoltre, è stato anche provato remdesivir, disponibile attraverso l'uso compassionevole e quest'ultimo antivirale è stato utilizzato in identificato il primo paziente americano [9]

In risposta allo scoppio, il 23 gennaio 2020, le autorità cinesi hanno sospeso i viaggi dentro e fuori da Wuhan.[10] Divieti di viaggio simili sono seguiti in altre città della provincia di Hubei e in totale sono stati messi in quarantena quasi 50 milioni di persone, uno sforzo senza precedenti per controllare qualsiasi malattia infettiva. Allo stesso modo, altri paesi hanno risposto sospendendo i viaggi da e verso la Cina e stabilendo controlli negli aeroporti che hanno voli dalla Cina. L'OMS il 30 gennaio ha dichiarato l'epidemia un'emergenza di salute pubblica di interesse internazionale (e il Dipartimento di Stato USA ha aumentato il livello di allarme a 4, raccomandando ai cittadini di non recarsi in Cina). Il 31 gennaio l'amministrazione Trump ha intrapreso l'azione senza precedenti per sospendere l'ingresso negli Stati Uniti di tutti gli immigrati e non immigranti che sono stati fisicamente in Cina, Hong Kong o Macao nei 14 giorni precedenti. Anche tutti i cittadini statunitensi e i residenti permanenti che sono stati nella provincia di Hubei negli ultimi 14 giorni saranno soggetti a quarantena. L'efficacia di queste quarantene nel ridurre l'epidemia è dubbia perché queste misure non hanno funzionato in precedenti focolai, come l'influenza A del 2009 (H1N1) o le pandemie dell'ebola del 2014, e le quarantene sono contrarie alle misure di salute pubblica precedentemente provate e alla salute internazionale

Regulations.[10]

Quali interventi alla fine controlleranno questo focolaio non è chiaro perché al momento non esiste un vaccino e l'efficacia degli antivirali non è dimostrata. Tuttavia, le misure di base di sanità pubblica come stare a casa in caso di malattia, lavarsi le mani ed etichetta respiratoria, tra cui la copertura della bocca e del naso durante gli starnuti e la tosse, sono state efficaci nel controllo della SARS. Mentre un nuovo focolaio si confronta con i medici di prima linea e le autorità sanitarie pubbliche, questi gruppi devono lavorare insieme per educare il pubblico fornendo informazioni accurate e aggiornate e prendendosi cura dei pazienti con malattie respiratorie in modo tempestivo ed efficace.

BIBLIOGRAFIA

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA*. Published online January 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.0757
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. Preprint. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.22.914952v2.full.pdf>. Posted January 23, 2020. Accessed February 3, 2020.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus. <https://www.cdc.gov/coronavirus/about/index.html>. Accessed February 2, 2020.
4. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. Published online January 31, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30260-9
5. Cohen J. Mining coronavirus genomes for clues to the outbreak's origins. *Science*. Published online January 31, 2020. doi:10.1126/science.abb1256
6. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of

novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. Published online January 29, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001316 7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. Published online January 30, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7 8. Huang C, et al. Clinical feature of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. Published online January 24, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 9. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. Published online January 31, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001191 10. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. Published online January 30, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1097

Il 31 Gennaio 2020 la rivista "The New England Journal of Medicine" ha pubblicato un case report sul primo caso di *Coronavirus* verificato negli Stati Uniti d'America. Di seguito vi proponiamo la traduzione in Italiano dell'articolo.

First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States, The New England Journal of Medicine. 31-01-2020

Michelle L. Holshue, M.P.H., et al.

Il 19 Gennaio 2020 un uomo di 35 anni si presentava in un Pronto Soccorso della contea di Snohomish, Washington,

riferendo tosse e febbre soggettiva negli ultimi 4 giorni. Dall'ingresso in clinica, nella sala d'attesa, il paziente indossava una mascherina.

Al momento della visita il paziente riferiva di essere rientrato nello Stato di Washington il 15 Gennaio 2020 di ritorno da una visita alla famiglia a Wuhan, Cina. Venuto a conoscenza dell'allerta pubblicata dallo "U.S. Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) sul nuovo Coronavirus in Cina e sulla base dei suoi sintomi e del recente viaggio, decideva di ricorrere all'assistenza medica.

Dal punto di vista anamnestico il paziente, altrimenti sano e non fumatore, riportava solo storia di ipertrigliceridemia. All'esame fisico la T.C. era 37.2 °C, P.A.: 134/87 mmHg, F.C.: 110bpm, frequenza respiratoria: 16 atti/minuto, saturazione parziale di ossigeno 96% in aria ambiente. All'auscultazione del torace venivano evidenziati ronchi. Un RX Torace non mostrava anomalie. Un test di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT) per l'influenza A e B era negativo, un tampone naso-faringeo veniva inviato in ambulatorio per verificare la presenza di patogeni virali respiratori. La risposta a tale test giungeva dopo 48 ore e era negativa per tutti i patogeni testati: Influenza A e B, Parainfluenza, Virus respiratorio sinciziale, Rinovirus, Adenovirus, e 4 comuni coronavirus noti per causare malattie nell'uomo (HKU1, NL63, 229E e OC43). Visto il recente viaggio del paziente, nonostante non avesse frequentato il mercato di Huanan e non avesse avuto contatti noti con persone infette, lo staff concordava sulla necessità di porre il paziente "sotto investigazione" per il nuovo Coronavirus. In accordo con le indicazioni del CDC, si procedeva alla raccolta dei campioni di siero e all'esecuzione di tamponi naso-faringei e orofaringei. Il paziente veniva quindi dimesso in isolamento presso il proprio domicilio con monitoraggio attivo da parte del locale dipartimento di salute.

Il 20 Gennaio 2020 il CDC confermava la positività dei tamponi

nasofaringei e orofaringei per il nuovo Coronavirus (2019-nCoV), positività ottenuta tramite real-time-reverse-transcriptase-polymerasechain-reaction (rRT-PCR). In coordinamento con gli esperti del CDC e gli ufficiali sanitari locali veniva deciso di ricoverare il paziente, per osservazione clinica, al Providence Regional Medical Center nell'unità di isolamento aereo. Al personale medico veniva indicato di seguire le raccomandazioni del CDC per evitare la trasmissione.

Al momento del ricovero il paziente presentava tosse secca e storia di 2 giorni di nausea e vomito, riferiva di non avere né respiro corto né dolore toracico. I parametri vitali erano nella norma. All'esame obiettivo si evidenziavano membrane mucose asciutte, per il resto l'esame era sostanzialmente nella norma. Dopo il ricovero il paziente riceveva cure di supporto che consistevano in 2 litri di soluzione salina fisiologica e ondasetrone per la nausea. Dal secondo al quinto giorno di ricovero (dal giorno 6 al giorno 9 di malattia) i parametri vitali del paziente rimanevano per lo più stabili, eccetto la comparsa di febbre intermittente accompagnata da periodi di tachicardia. Il paziente continuava a presentare tosse non produttiva ed appariva, come sintomo, astenia. Nel pomeriggio del secondo giorno di ricovero il paziente presentava un primo episodio di feci semiliquidi e discomfort addominale. Un secondo episodio si verificava durante la notte dello stesso giorno ed un campione veniva raccolto per essere testato tramite rRT-PCR assieme a nuovi tamponi naso-faringei, oro-faringei e campioni di siero. Tutti i campioni, eccetto il siero, erano positivi per 2019-nCoV.

Si proseguiva con trattamento per lo più di supporto: 650mg di Paracetamolo ogni 4 ore e 600mg di ibuprofene ogni 6 ore. Il paziente riceveva inoltre 600mg di Guaifenesina (glicerolo guaicolato) per la tosse continua e approssimativamente 6 litri di soluzione fisiologica in 6 giorni di ospedalizzazione.

L'isolamento del paziente consentiva inizialmente solo test di laboratorio "point-of-care"; valori di emocromo completo e i test chimici su siero erano disponibili a partire dal giorno 3 di ricovero. I risultati di laboratorio dei giorni di ospedalizzazione 3 e 5 (giorni di malattia 7 e 9) mostravano leucopenia, lieve trombocitopenia e livelli elevati di creatina chinasi (Tabella 1). Inoltre, nel giorno 3 di ricovero, si osservavano alterazioni degli indici di funzionalità epatica, in particolare a carico dei livelli di fosfatasi alcalina (68 U per litro), dell'alanina-aminotransferasi (105 U per litro), dell'aspartato-aminotransferasi (77 U per litro) e della lattato deidrogenasi (465 U per litro); questi indici risultavano elevati anche il giorno 5 di ricovero.

Data la febbre ricorrente del paziente, il quarto giorno di degenza eseguivano un prelievo per emocolture, che non hanno mostrato crescita fino ad oggi. Una radiografia del torace effettuata il giorno 3 di degenza (malattia giorno 7) non mostrava segni di infiltrati o anomalie. Tuttavia, una seconda radiografia del torace eseguita nella notte del giorno 5 di ospedalizzazione (giorno malattia 9) evidenziava segni di polmonite nel lobo inferiore del polmone sinistro. Questi risultati radiografici coincidevano con un cambiamento dello stato respiratorio, infatti a partire da la sera del giorno 5 di degenza (giorno 9 di malattia), il paziente presentava una caduta dei valori di saturazione di ossigeno misurati mediante pulsossimetro (90% in aria ambiente). Dal sesto giorno di degenza il paziente iniziava ossigeno-terapia con 2 Litri/minuto di O₂ somministrati tramite nasalini. Data la modifica della clinica e la preoccupazione per lo sviluppo di una polmonite acquisita in ospedale, si introduceva antibioticoterapia con vancomicina (una dose di carico di 1750 mg e.v. seguita da 1g e.v. ogni 8 ore) e cefepime (somministrato per via endovenosa ogni 8 ore). Il giorno 6 di degenza (giorno 10 di malattia), una quarta radiografia del torace mostrava opacità irregolari basilari in entrambi i

polmoni, reperti coerenti con una polmonite atipica; all'auscultazione si obiettivavano rantoli in entrambi i polmoni. Sulla scorta dei reperti radiografici, della supplementazione di ossigeno, della febbre in atto, della persistente positività dei tamponi da diverse sedi per RNA del 2019-nCoV, e dei report pubblicati sullo sviluppo di polmonite severa in contemporanea con lo sviluppo dei reperti radiografici di polmonite, i medici decidevano di introdurre in terapia un farmaco antivirale sperimentale "a uso compassionevole". Si iniziava, dunque, il trattamento con Remdesivir per via endovenosa (un nuovo profarmaco analogo nucleotidico in sviluppo) la sera del giorno 7 di degenza, non venivano osservati eventi avversi in associazione con l'infusione.

La vancomicina veniva sospesa la sera del giorno 7 e il cefepime il giorno seguente, dopo riscontro negativo dei valori di procalcitonina in test seriatati e del test PCR nasale per *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina. Il giorno 8 di degenza (giorno 12 della malattia), le condizioni cliniche del paziente risultavano in miglioramento. La supplementazione di ossigeno veniva interrotta e la sua saturazione di ossigeno era tra il 94 e il 96% in aria ambiente. Il reperto auscultatorio di rantoli nei campi inferiori di entrambi i polmoni non era più presente. L'appetito del paziente era migliorato, ed era asintomatico ad eccezione di tosse secca e rinorrea intermittente. Al 30 gennaio 2020, il paziente è ancora ricoverato in ospedale. Risulta afebrile e tutti i sintomi si sono risolti ad eccezione della tosse, che sta diminuendo in gravità.

METODI

Raccolta dei campioni

I campioni clinici per i test diagnostici 2019-nCoV sono stati ottenuti in conformità con le linee guida CDC.¹² I campioni di tampone nasofaringeo e orofaringeo sono stati raccolti con

tamponi di fibre sintetiche; ciascun tampone è stato inserito in una provetta sterile separata contenente da 2 a 3 ml di mezzo di trasporto virale. Il siero è stato raccolto in una provetta di separazione del siero e quindi centrifugato secondo le linee guida CDC. I campioni di urina e feci sono stati raccolti ciascuno in contenitori di campioni sterili. I campioni sono stati conservati tra 2 °C e 8 °C fino al momento della spedizione al CDC. I campioni per ripetere i test 2019-nCoV sono stati raccolti nei giorni di malattia 7, 11 e 12 e includevano tamponi rinofaringei e orofaringei, siero e campioni di urina e feci.

Test diagnostici per i campioni clinici 2019-nCoV

Sono stati testati con un test rRT-PCR sviluppato dalla sequenza virale rilasciata pubblicamente. Similmente ai precedenti test diagnostici per il coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV) e per il coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV), il test rRT-PCR per 2019-nCoV ha tre bersagli genici nucleocapsidi e un bersaglio di controllo positivo. Una descrizione di questo dosaggio e le informazioni sulla sequenza per i primer e le sonde del pannello rRT-PCR sono disponibili sul sito Web CDC Laboratory Information per 2019- nCoV.

Sequenziamento genetico

Il 7 gennaio 2020, i ricercatori cinesi hanno condiviso l'intera sequenza genetica del 2019-nCoV attraverso il database GenBank del National Institutes of Health e il database Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID); in seguito è stato pubblicato un rapporto sull'isolamento del 2019-nCoV. L'acido nucleico è stato estratto da campioni positivi a rRT-PCR (orofaringeo e rinofaringeo) e utilizzato per il sequenziamento del genoma intero su entrambe le piattaforme di sequenziamento Sanger e di generazione successiva (Illumina e MinIon). L'assemblaggio della sequenza è stato completato con l'uso del software Sequencher, versione 5.4.6 (Sanger); software minimap,

versione 2.17 (MinIon); e software freebayes, versione 1.3.1 (MiSeq). I genomi completi sono stati confrontati con la sequenza di riferimento disponibile 2019-nCoV (numero di accesso GenBank NC_045512.2).

RISULTATI

Test dei campioni per 2019-nCoV

Gli iniziali campioni respiratori (tampono nasofaringei e orofaringei) ottenuti da questo paziente al 4° giorno di malattia erano positivi per 2019-nCoV. I bassi valori soglia del ciclo (CT) (18 a 20 nei campioni nasofaringei e 21 a 22 nei campioni orofaringei) al IV giorno di malattia suggeriscono alte concentrazioni di virus in questi campioni, nonostante l'iniziale presentazione sintomatologica lieve dei pazienti. Anche i campioni delle vie aeree superiori prelevati il giorno 7 di malattia rimanevano positivi per 2019-nCoV, mantenendo persistenti alti livelli nel campione da tampone nasofaringeo (valori di CT, 23 a 24).

Anche un campione di feci ottenuto il 7° giorno di malattia era positivo per 2019-nCoV (valori di CT, 36 a 38). I campioni di siero per entrambe le date di prelievo erano negativi per 2019-nCoV. I campioni nasofaringei e orofaringei prelevati nei giorni 11 e 12 di malattia hanno mostrato un trend decrescente di carica virale. Il campione orofaringeo si mostrava negativo per 2019-nCoV il giorno 12 di malattia. I risultati di rRT-PCR sul siero prelevato in quelle date sono ancora in corso.

Sequenziamento Genetico

Le intere sequenze genomiche dai campioni nasofaringei e orofaringei erano identiche tra loro ed erano quasi identici alle altre sequenze disponibili 2019-nCoV. C'erano solo 3 nucleotidi e un aminoacido che differivano dal frame 8 di lettura aperto tra il virus di questo paziente e la sequenza di riferimento del 2019-nCoV (NC_045512.2). La sequenza è disponibile tramite la GenBank (numero di accesso MN985325).

DISCUSSIONE

Il nostro report del primo caso confermato di 2019-nCoV negli Stati Uniti illustra diversi aspetti di questo focolaio emergente che non sono ancora completamente chiari, comprese le dinamiche di trasmissione e lo spettro completo di patologie cliniche. Il nostro paziente aveva compiuto un viaggio a Wuhan, in Cina, ma aveva riferito che non aveva visitato il mercato all'ingrosso del pesce o le strutture sanitarie e non aveva avuto contatti con malati durante la sua permanenza a Wuhan.

Sebbene la fonte della sua infezione da 2019-nCoV sia sconosciuta, sono state pubblicate evidenze della trasmissione da persona a persona. Fino al 30 Gennaio 2020 non sono stati identificati casi secondari di 2019-nCoV relativi a questo caso, ma il monitoraggio dei contatti più stretti continua.

La scoperta dell'RNA del 2019-nCoV nei campioni provenienti dalle vie respiratorie superiori con bassi valori di CT il giorno 4 e il giorno 7 della malattia è indicativo di elevate cariche virali e potenziali trasmissibilità. È da notare che abbiamo rilevato la presenza di 2019-nCoV anche in un campione di feci raccolto il giorno 7 della malattia. Sebbene i campioni di siero del nostro caso siano stati ripetutamente negativi per 2019-nCoV, l'RNA virale è stato rilevato nel sangue in pazienti gravemente malati in Cina. Tuttavia, la rilevazione extrapolmonare dell'RNA virale non significa necessariamente che è presente un virus infettivo e al momento il significato clinico della rilevazione dell'RNA virale fuori dal tratto respiratorio non è noto.

Attualmente la nostra comprensione dello spettro clinico dell'infezione da 2019-nCoV è molto limitata. In Cina sono state riportate complicanze gravi quali polmonite grave, insufficienza respiratoria, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e danni cardiaci inclusi esiti fatali. Tuttavia, è importante far notare come questi casi fossero stati

identificati sulla base della diagnosi di polmonite e questo potrebbe indurre dei bias nella segnalazione di outcome più severi. Il paziente del nostro caso inizialmente presentava tosse lieve e febbri intermittenti di basso grado, senza evidenza di polmonite alla radiografia del torace il 4° giorno di malattia, prima di progredire in polmonite entro il 9° giorno di malattia. Questi specifici segni e sintomi lievi all'esordio della malattia nel corso dell'infezione da 2019-nCoV possono far sì che siano indistinguibili clinicamente da altre comuni malattie infettive, in particolare modo durante l'epidemia dei virus respiratori nella stagione invernale. In aggiunta, il timing della progressione in polmonite nel 9° giorno di malattia del nostro paziente caso è coerente con l'insorgenza successiva di dispnea. Inoltre, i tempi della progressione della polmonite del nostro caso nel giorno 9 della malattia sono coerenti con l'insorgenza successiva della dispnea (a una mediana di 8 giorni dall'esordio) riportata in una recente pubblicazione. Sebbene la decisione di somministrare "a uso compassionevole" Remdesivir fosse basata sul peggioramento dello stato clinico del paziente, sono necessari studi randomizzati e controllati per determinare la sicurezza e l'efficacia di Remdesivir e di qualsiasi altro agente sperimentale per il trattamento di pazienti con infezione da 2019-nCoV. Segnaliamo le caratteristiche cliniche del primo paziente con infezione 2019-nCoV confermata negli Stati Uniti. Gli aspetti chiave di questo caso includono la decisione presa dal paziente di rivolgersi al medico dopo aver letto gli avvertimenti di salute pubblica sull'epidemia; il riconoscimento della recente storia di viaggio del paziente a Wuhan da parte di fornitori locali, con conseguente coordinamento tra funzionari locali, statali e federali di sanità pubblica, e l'identificazione della possibile infezione da 2019-nCoV, che ha consentito un immediato isolamento del paziente e la successiva conferma di laboratorio di infezione da 2019-nCoV, nonché il ricovero del paziente per ulteriore valutazione e gestione. Questo caso clinico sottolinea l'importanza nel ricercare storia recente di viaggio o

esposizione a contatti malati in qualsiasi paziente che si presenti per cure mediche con sintomi di malattia acuta, al fine di garantire un'identificazione adeguata e un rapido isolamento dei pazienti che potrebbero essere a rischio per infezione da 2019-nCoV e per aiutare a ridurre l'ulteriore trasmissione. Infine, questo rapporto evidenzia la necessità di determinare l'intero spettro e la storia naturale della malattia clinica, la patogenesi e la durata della diffusione virale associata all'infezione da 2019-nCoV per informare la gestione clinica e il processo decisionale in materia di salute pubblica.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China. 2020 ([https:// www .who .int/ csr/ don/ 05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/](https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/)).
2. World Health Organization. Novel coronavirus – China. 2020 ([https://www.who.int/csr/ don/ 12 -january-2020-novel-coronavirus-china/en/](https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/)).
3. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020 January 24 (Epub ahead of print).
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 January 24 (Epub ahead of print).
5. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China: 2019-nCoV situation summary. January 28, 2020 ([https://www.cdc gov/coronavirus/ 2019 -nCoV/ summary .html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html)).
6. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMc2001272.
7. Johns Hopkins University CSSE. Wuhan coronavirus (2019-nCoV) global cases ([https://gisanddata .maps .arcgis .com/apps/ opsdashboard/ index .html#/ bda7594740fd40299423467b48e9ecf6](https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6)).
8. Centers

for Disease Control and Prevention. Interim guidance for healthcare professionals: criteria to guide evaluation of patients under investigation (PUI) for 2019-nCoV. 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/clinical-criteria.html>). 9. Centers for Disease Control and Prevention. Infection control. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/infection-control.html>). 10. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293-303. 11. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS CoV. *Nat Commun* 2020; 11: 222. 12. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from patients under investigation (PUIs) for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/guidelines-clinical-specimens.html>). 13. Centers for Disease Control and Prevention, Respiratory Viruses Branch, Division of Viral Diseases. Real-time RT-PCR panel for detection 2019-novel coronavirus. 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>). 14. Centers for Disease Control and Prevention, Respiratory Viruses Branch, Division of Viral Diseases. 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) real-time rRT-PCR panel primers and probes. 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-primer-probes.pdf>). 15. Centers for Disease Control and Prevention. Information for laboratories. 2019 novel coronavirus, Wuhan, China. 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/guidance-laboratories.html>). 16. National Institutes of Health. Gen-Bank overview (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). 17. GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) home

page (<https://www.gisaid.org/>). 18. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. 19. Washington State Department of Health. Novel coronavirus outbreak 2020 (<https://www.doh.wa.gov/Emergencies/Coronavirus>). 20. Chen N, Zhou M, Dong X Jr, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020 January 30 (Epub ahead of print).

**Per la FIMMG Formazione Toscana e per l'Area Scientifica FIMMG
Formazione**

Dr. Federico Perotti

Revisionato da

Dr. Federico Fanti, Dr. Luca Galzerano