

COVID-19

FORUM DI DISCUSSIONE

Considerazioni Epidemiologiche

30 giugno 2020



Prof. Giampiero Carosi

Professore Emerito

Università degli Studi di Brescia

“Dialogo di un Viandante e un Infettivologo”

Giampiero Carosi

Viandante: Buongiorno. Che piacere incontrarla di persona. La vedo talvolta in TV dove ormai non si parla d’altro che di COVID. Lei è un virologo, vero?

Infettivologo: Mi chiamano così. Ma in realtà sono un infettivologo, per l’esattezza mi occupo di “malati infettati da virus”.

Viandante: Comunque. Posso approfittare per chiederle che opinione lei personalmente si è fatto di questa pandemia?

Infettivologo: Che ha preso tutto il mondo in contropiede. Inizialmente tutti, dico tutti, avevamo sottovalutato questo coronavirus.

Una cosa cinese, si pensava, destinata a finire in un paio di mesi. Come era stato per la SARS. E in effetti ricordiamo che in febbraio, in Italia, ufficialmente riguardava un paio di turisti cinesi a Roma, da ricoverare allo Spallanzani e si pensava che tutto sarebbe finito lì. Provvedimenti? Chiudere i voli diretti con la Cina (con relativo incidente diplomatico) e pensare a casi sospetti solo in caso di pazienti con febbre, tosse e polmonite, che avessero avuto rapporti con la Cina.

Viandante: E poi?

Infettivologo: E poi è capitato il famoso cosiddetto paziente 1, a Codogno, un soggetto che non aveva avuto alcun rapporto, neppure indiretto, con la Cina e presentava sintomi gravi, da terapia intensiva e aveva contagiato la moglie, per di più incinta e anche il padre, purtroppo in seguito deceduto.

Viandante: E come ha potuto svilupparsi un incendio da un solo paziente?

Infettivologo: E’ stato violato il mantra dell’infettivologo: le malattie infettive si devono isolare, non si deve lasciare un paziente contagioso in un P.S. affollato, dove fatalmente ne può contagiare altri. Così è nato il focolaio di Codogno e con un meccanismo simile è nato contemporaneamente un altro focolaio a Vo’ Euganeo. Che hanno richiesto l’istituzione di 2

“zone rosse” di isolamento totale (mettendo perfino la polizia e l’esercito a presidiare i confini di quei comuni).

Viandante: Ma non si poteva evitare l’accensione di questi 2 focolai?

Infettivologo: Era difficile. Fino alla fine di febbraio non si era capito di essere di fronte a una grave epidemia. A quel punto molti di noi si sentivano ancora autorizzati a ritenere che si trattasse di una “influenza un po' più grave”. Si è poi capito quanto SARS-COV-2 fosse estremamente contagioso e potenzialmente letale. Quando si è in situazione epidemica non basta trasferire dal P.S. al reparto infettivi il singolo paziente, come si fa di norma. In situazione epidemica bisogna evitare l’affollamento dei P.S. anzi, meglio, bypassare del tutto i P.S.

Viandante: Cosa è successo da allora?

Infettivologo: Due mesi fa, ma anche fino a 1 mese fa, la situazione era assolutamente drammatica in alcune Regioni. I casi gravi, di polmonite con insufficienza respiratoria, specie nei soggetti di età avanzata e con altre patologie croniche concomitanti, erano la regola. E un 2.5% circa, i pazienti “critici”, dovevano essere trasferiti in terapia intensiva, sovente erano intubati e molti di loro morivano. Ricordiamo tutti gli obitori strapieni e le fila di camion dell’esercito che portavano le bare negli inceneritori di altre città perché questi, a Bergamo e Brescia, non riuscivano a smaltire il carico di salme. Ora la situazione è nettamente migliorata, il numero di pazienti con infezione attiva confermata è calato e tra loro quelli che necessitano di terapia intensiva è diminuito a meno dell’1%, per cui non solo disponiamo dei letti necessari (che nel frattempo abbiamo aumentati) ma anche possiamo riservarne per pazienti non COVID. Tuttavia abbiamo tuttora un bollettino “di guerra” di 50/100 morti al giorno: questa situazione riflette contagi avvenuti 20-30 giorni orsono e questo sarà l’ultimo indice a normalizzarsi.

Viandante: Questo cambio della situazione è avvenuto perché abbiamo a disposizione farmaci efficaci per trattare i pazienti COVID con polmonite anche grave e insufficienza respiratoria?

Infettivologo: Ebbene sì. Anche se in realtà non abbiamo farmaci nuovi e specifici: per questo occorrono molti mesi di progettazione e di sperimentazione. Ma rovistando nel fondo del cassetto dei farmaci disponibili per altre indicazioni, ne abbiamo trovato alcuni per i quali è stata segnalata aneddoticamente una certa efficacia. E sono state avviate

sperimentazioni su questi, che potranno dare risultati di evidenza in pochi mesi. Si tratta sia di farmaci che agiscono sul virus (farmaci in uso per l'infezione HIV/AIDS, per la SARS o per l'Ebola etc.) sia di farmaci che agiscono contrastando la forte risposta infiammatoria (quale si ha anche in altre malattie, ad es. l'artrite reumatoide) causa delle forme più gravi di COVID-19 e altri ancora.

Viandante: Qual'è la sua opinione sull'origine di questo maledetto virus? Viene dalla natura, dal mondo animale o non sarà stato creato o "sfuggito" dal laboratorio ad alta sicurezza di Wuhan?

Infettivologo: Io condivido l'opinione più accreditata dai virologi che si tratti di un virus dei pipistrelli che, magari con un passaggio in qualche animale selvatico venduto nei mercati cinesi (si pensa al pangolino), abbia ricombinato/mutato il suo genoma e, attuando un salto di specie, sia diventato patogeno per l'uomo.

Abbiamo avuto altri esempi di pandemie di origine animale: lo stesso HIV, i virus dell'influenza suina, la SARS e l'Ebola. Gli epidemiologi, sulla base di modelli matematici, da tempo avevano messo in guardia da una prossima evenienza di pandemie. E alcuni avevano collegato il rischio a turbe dell'equilibrio dei bio-sistemi causati da violenze sulla natura di cui si è reso responsabile l'uomo nell'ultimo secolo: cambiamenti climatici, deforestazioni, allevamenti intensivi etc.

La tesi complottista, in stile Spectre, mi sembra invece piuttosto un tentativo di trovare un colpevole, la Cina (che del tutto innocente non è), da additare al mondo occidentale. Non vorrei dire ma mi sembra che tutto questo ricordi la tesi delle "armi di distruzione di massa" in possesso di Saddam Hussein per giustificare la guerra all'Iraq, con tutto quello che ne è seguito.

Viandante: Ancora una domanda. A noi viandanti più che l'origine del virus, in realtà interessa una previsione della scienza su quando questa epidemia finalmente passerà. Sinceramente non ne possiamo più di lockdown, di isolamento, di quarantena, di non avere più una vita normale.

Infettivologo: Non sono virologo, quindi risponderò ancora come semplice infettivologo, che si basa su dati clinici. Come tale constato che:

1) la curva epidemica, raggiunta una fase di plateau, ha cominciato a registrare segni meno, sia per quanto concerne i nuovi casi di soggetti positivi, sia per i pazienti ricoverati, sia per i pazienti in terapia intensiva, sia per i decessi (per quanto questi siano ancora

drammaticamente numerosi). E invece segni più per quanto riguarda i pazienti guariti;

2) l'indice di riproduzione (indice della contagiosità) è drasticamente calato, da R_0 2.5 all'inizio a R_t 0.5-0.7 odierno e l'indice di letalità, all'inverso, è aumentato dal 7% in marzo, al 12% in aprile, al 13% in maggio e al 14% in giugno. L'indice di contagiosità di riproduzione R_t è diminuito essenzialmente per l'efficacia dei provvedimenti di distanziamento sociale. L'indice di letalità è aumentato nell'evoluzione della epidemia poiché l'evento morte è un evento terminale che sconta i tempi di incubazione dell'infezione e dei tempi dell'assistenza.

Anche se questi dati sono da interpretare con riserva, dato che si basano sui dati ufficiali, documentati da tampone positivo e che non tengono conto in larga misura dei pazienti asintomatici o al contrario dei pazienti che muoiono a casa o nelle RSA senza avere un tampone e poter essere quindi classificati. Tutto questo inficia la validità degli indici che potremo calcolare con maggiore esattezza, (verosimilmente moltiplicando per 2 volte il numero dei morti e per 3 o 4 volte il numero dei reali infetti) solo a fine dell'epidemia.

Viandante: Si può pensare quindi che l'epidemia incominci a essere domata per le misure adottate o che il virus perda in virulenza.
Lei per quale delle due ipotesi propende?

Infettivologo: Che oggi arrivino agli ospedale meno pazienti COVID gravi e che questi siano trattati più efficacemente è poco ma sicuro.
Tutto questo si è tradotto nelle statistiche più favorevoli, che di giorno in giorno vengono rilasciate dall'ISS e dalla Protezione Civile. Certo i morti sono ancora tantissimi, troppi, come se ogni giorno cadesse un aereo pieno di passeggeri.
Tuttavia, con una certa dose di cinismo, si può dire che ora con il coronavirus "si può convivere". In attesa del vaccino e dell'"immunità di gregge". Quindi che l'epidemia con le attuali misure in atto se non domata si sia attenuata non è un'ipotesi ma un dato di fatto.

Viandante: E qual'è la sua opinione sull'ipotesi che il virus stesso si sia ammansito adattandosi all'uomo?

Infettivologo: Per questo le darò innanzitutto la risposta, accreditata dalla più parte (ma non tutti) dei virologi autorevoli. Il virus subisce effettivamente delle mutazioni, i ceppi vengono genotipizzati (la carta d'identità del

genoma RNA) e questa “libreria” viene monitorata con estrema attenzione. Tuttavia ad oggi sono state individuate mutazioni puntiformi che non fanno propendere per un cambio significativo della capacità replicativa, e della sua virulenza. E anzi secondo alcuni l’esperienza insegna che un virus, adattandosi all’uomo, semmai possa accentuare la sua virulenza. Anche se altri virologi non escludono l’opposto!

Poi, io nutro in fondo al cuore una speranza inconfessata. Ma se mi spinge a raccontarla non dovrà più rivolgersi a me come infettivologo, né come virologo o epidemiologo, ma dovrà chiamarmi piuttosto “giullare”, Joker.

Viandante: Sono curioso. Mi dica, prego.

Joker: Ripeto è una congettura. Ed è necessaria una lunga premessa.

La prendo alla larga. Gli astrofisici calcolano che il Sistema solare e la Terra esistano da 4.5 miliardi di anni. Mentre l’uomo (Neanderthal e Sapiens) solo da 300 mila anni. E la storia tramandata delle civiltà da 10.000 anni al più. Questo significa, come ha detto qualcuno, che la Terra è un meraviglioso laboratorio di esperienze: glaciazioni, deriva dei continenti, hanno condizionato l’evoluzione magicamente equilibrata di una miriade di esseri viventi. Da Darwin in poi l’evoluzione è interpretata come un continuo rimaneggiamento e bilanciamento fra mutazioni genotipiche e adattamento fenotipico. I genotipi più adatti sono stati selezionati, nel corso di millenni, in funzione dell’adattamento all’ambiente e viceversa. E non solo nella modalità più evidente di “predatori e prede” ma in modalità estremamente sofisticate, pur sempre selezionate dalla *struggle for life*. La spinta alla nutrizione e alla riproduzione si è fissata nel comportamento con estrema precisione. Un esempio è offerto dal “sonno” invernale e dal “risveglio” in primavera degli animali che cadono in letargo. Ma anche vediamo gli esempi nel mondo vegetale: i frutti di stagione, i fiori: le viole a marzo, le rose a maggio etc.

Si potrebbe pensare che questi comportamenti siano fissati nel genoma, come tutte le funzioni vitali e regolati da specifici geni.

Viandante: Lunga premessa, fondata su osservazioni naturalistiche ma anche su ipotesi, non so quanto dimostrate. Lei è forse un Genetista?

Joker: No. Infatti, come le ho detto, sono un joker dilettante, un giullare che gioca su ipotesi bizzarre. Ma forse non del tutto sconclusionare. Provo a

tornare alla sua domanda: quando questa pandemia finirà? Perché che finisca è sicuro, come è accaduto per tutte le pandemie della storia.

Torniamo all'influenza che ci ha propinato la pandemia che più a COVID-19 si avvicina: la "spagnola", che 100 anni fa esatti aveva fatto almeno 70-80 milioni di morti.

Da allora ogni anno un'epidemia di influenza ritorna ma ancora non sappiamo perché sia "stagionale", così come sono stagionali molti virus respiratori, fra cui altri coronavirus che provocano semplici raffreddori o "sindromi simil-influenzali" (di cui non ci occupiamo perché sono virus benigni). La teoria più accreditata dagli epidemiologi per spiegare questi eventi ciclici riposa su basi immunologiche: quando la più parte della popolazione è immunizzata, l'epidemia di influenza si spegne e si ripresenta quando la popolazione torna a essere suscettibile. Il che presuppone che l'immunità protettiva sia modesta e ceppo-specifica.

Viandante: E lei non pensa che questa spiegazione sia valida?

Joker: A proposito vi è qualche dubbio. Anche il trattato di Mandell, Douglas e Bennet (la "bibbia" degli infettivologi) fa notare che sovente l'epidemia cessa prima che si esaurisca il serbatoio di persone suscettibili. Come se fossero più necessarie e sufficienti per il suo mantenimento una serie di condizioni ambientali favorevoli, quali si realizzano in Novembre-Aprile nell'emisfero Nord e in Maggio-Ottobre nell'emisfero Sud. E viceversa che il viraggio di queste situazioni ne condizioni la scomparsa. Anche la pandemia COVID-19, fa notare R. Gallo, si è diffusa da Novembre nell'emisfero Nord (Cina, Europa, USA) e poi ora in Brasile, Sud-Africa e India, dove sta arrivando l'autunno.

Viandante: Questo per l'influenza è arcinoto e si sfrutta ad esempio per preparare nell'emisfero Nord vaccini anti-influenzali specifici tarati sui ceppi che hanno circolato nell'emisfero Sud la stagione precedente.

Joker: Verissimo ma resta un quesito tuttora irrisolto: dove si rifugia questo virus nei nostri mesi estivi per riemergere da noi all'inverno successivo? Sempre citando "la bibbia" degli infettivologi, questo è tuttora ignoto. Si è pensato a un serbatoio animale, che non è mai stato dimostrato e comunque non spiegherebbe la scomparsa "stagionale" nella popolazione umana. Si potrebbe pensare che il virus si mantiene nascosto, in soggetti asintomatici (e questo si potrebbe verificare effettuando test virologici su popolazioni d'estate), ma comunque resta da spiegare perché un virus possa dare malattia d'inverno e solo infezione asintomatica in estate. Questo comportamento ricorda il

letargo ad es. di tassi e scoiattoli che, dopo essersi abbondantemente pasciuti in estate, riducono al minimo il loro metabolismo e le loro attività e sprofondano nel letargo in inverno. E a proposito di letargo, la nostra cara enciclopedia Treccani non dice di più se non che il letargo è ereditario ma non se ne conosce la causa.

Viandante: Il letargo del virus?

Joker: Qualcosa del genere. Regolato da un gene che è represso in inverno ed è espresso in estate. Tornando a COVID-19 ovviamente è tutto da dimostrare, ma può essere più facile trovare un ipotetico “gene letargo” in un genoma così semplice anziché nel genoma enormemente più complesso di un mammifero, di un insetto.

Viandante: Quindi lei indica una via alla ricerca dei genetisti! Ma, ammesso che questa bizzarra ipotesi potesse essere dimostrata, che valore pratico potrebbe avere?

Joker: Se si dimostrasse, se si individuasse un tale gene, potrebbe avere una notevole importanza. Perfino consentire di disegnare al computer farmaci e vaccini diretti a “silenziare” il virus, privandolo della sua attività patogena. Nel nostro organismo convivono milioni, forse miliardi, di virus: sarebbe semplicemente un “commensale” in più.

Viandante: possiamo pensare che la scoperta di un gene capace di mettere in latenza il coronavirus farebbe terminare questa maledetta pandemia?

Joker: Sì, se si riuscisse a inibirlo. Penso che potrebbe ridurre SARS-COV-2 a uno dei tanti virus respiratori “stagionali” responsabili di “sindromi simil-influenzali”. E non obbligarci a convivere con un virus patogeno potenzialmente letale.

Viandante: In tal caso non resta che attendere un mese o due per vedere realizzato questo scenario.

Joker: Forse, ma nel caso delle pandemie il numero dei contatti è a livello globale e così elevato che la trasmissione può continuare per 1-2 anni anche fuori dalla stagione tipica. La “spagnola” è durata dalla fine del 1917 al 1919. Temo che potrebbe essere così anche per COVID-19. Tuttavia poi l’influenza è divenuta stagionale.

Viandante: Ho capito. Quindi, dopo avermi coinvolto nelle sue disquisizioni sui massimi sistemi, alla fine conclude, come tutti, che per quest’anno ci toccherà “convivere pericolosamente” con COVID-19.

Infettivologo: Vedremo. Intanto quella che in marzo era una tempesta, oggi è un temporale nel Nord Italia e una pioggerella nel Centro-Sud. Ma ancora non si vede l’arcobaleno....



Prof. Giampiero Carosi

Professore Emerito

Università degli Studi di Brescia

Proposta per un Forum di discussione

FORUM COVID-19

PREMESSA

Un coro di apprezzamenti, con rari appunti critici (di cui tengo gran conto), ha fatto riscontro alla lettura del “Dialogo”, sia da parte di illustri colleghi, sia di intelligenti “non addetti ai lavori”. La cosa mi ha ovviamente fatto molto piacere, anche se l’entusiasmo è frenato da un forte dubbio: si trattava tutti di carissimi amici!

Il quesito che mi intriga specialmente è ancora quello del giovane Holden di J.D. Salinger: *“dove vanno le anitre quando il laghetto di Central Park è ghiacciato?”*

Per spiegare la “stagionalità” dell’influenza e di altri virus respiratori fra cui SARS-CoV-2, nella intervista di Carlo Torti, che verrà qui riportata, viene ripreso il meglio delle risposte da parte della scienza ufficiale.

D’estate apparentemente i virus spariscono perché non permangono le condizioni giuste per la trasmissione: freddo e umidità, neve e pioggia, scarsa irradiazione solare, riunioni in ambienti chiusi, stretti rapporti sociali, infiammazione delle mucose respiratorie etc. Poi la stagione cambia: tutte queste condizioni si capovolgono e, con il progredire della stagione da invernale a estiva nell’emisfero Nord, l’epidemia anche di COVID-19 sembra attenuare la propria virulenza, mentre “esplode” progressivamente nell’emisfero Sud.

Una delle ragioni addotte è che nell’inverno tanta parte della popolazione ha contratto l’infezione e sviluppato anticorpi. In queste condizioni il virus non trova più un numero adeguato di soggetti suscettibili. Ma questo è solo parzialmente vero perché ad es. l’epidemia stagionale di influenza cessa ben prima che si sia sviluppata un’efficace “immunità di gregge”!

E resta il problema: perché ricompare nell’emisfero Nord nella stagione invernale successiva? Dove è rimasto “nascosto” nella stagione estiva? Ritorna dall’emisfero

Sud? Ma il virus non si muove autonomamente: si sposta con le gambe degli uomini. E non risulta una migrazione massiva dal Sud al Nord nell'autunno!

Una possibile teoria potrebbe essere che esista un serbatoio animale, in cui questi virus sopravvivono come innocui commensali, cui attribuire la persistenza e lo sviluppo di questo ciclo evolutivo naturale. Questa teoria, pure indagata, non è mai stata dimostrata.

Resta l'ipotesi che il virus si mantenga "latente" per riattivarsi quando le condizioni tornino favorevoli. Per questo viene in mente l'idea, forse bizzarra, che esista per il loro virus qualcosa di analogo a quanto avviene per certi animali che d'inverno riducono il metabolismo e le funzioni vitali per poi "risvegliarsi" in primavera. In una parola qualcosa di analogo al letargo. E si potrebbe pensare che questi comportamenti siano iscritti nel genoma. Il SARS-COV-2 ha un genoma RNA estremamente semplice. Sarebbe interessante cercare la presenza di caratteristiche del genoma che condizionino questa capacità di "silenzamento", di indurre latenza e letargo. Si potrebbe indagare comparando i ceppi circolanti all'inizio e alla fine delle ondate epidemiche.

Non essendo un genetista né un virologo, mi piacerebbe che si facesse rilevare la plausibilità o l'assurdità di questa ipotesi.

Se in qualche modo percorribile, non sarebbe cosa da poco: inducendo il "letargo del virus" con farmaci e vaccini, o magari semplicemente lasciando fare all'adattamento naturale, potremo tranquillamente "convivere" con SARS-COV-2, come "conviviamo" tranquillamente con i tanti virus respiratori "stagionali", tanto meglio se disporremo di un vaccino, come per l'influenza.

In fondo, riflettendo sui dati epidemiologici, il numero di infetti Covid, fosse anche di 5 volte superiore ai dati ufficiali (che in Italia sono meno di 250.000), non sarebbe un numero straordinario se comparato ai 7.5 milioni di sindromi simil-influenzali registrate in Italia nella stagione 2019-2020.

Quello che fa della pandemia COVID-19 qualcosa di drammaticamente diverso dalle epidemie di influenza stagionale sono i dati clinici: quel 2.5% circa di casi critici, che all'inizio dell'epidemia, avvenute tutte insieme, hanno necessitato di assistenza ventilatoria subintensiva o intensiva. Per cui andrebbe "silenziato".

PROPOSTA

Fatta questa premessa, vorrei proporre l'istituzione nel sito MISI di un Forum di discussione. Potrebbe essere focalizzato sul tema delle cause della fine dell'epidemia o della sua "stagionalizzazione". Altri temi (ad es. diagnostica, terapia specifica etc.) potranno essere successivamente proposti.

Per questo Forum partirei con l'inserire le riflessioni di Roberto Cauda con commento di Antonio Cassone, l'opinione di Massimo Clementi e l'intervista di Carlo Torti. Il Forum è ovviamente (e auspicabilmente) rivolto a tutti. Riceverei volentieri commenti, che provvederò a inserire nel Forum, eventualmente con brevi commenti.

Grazie.

Giampiero Carosi

PARERE PERSONALE

Prof. Massimo Clementi, Direttore, Laboratorio di Microbiologia e Virologia, Ospedale San Raffaele, Milano

Quando, come tutti i laboratori virologici del mondo abbiamo visto che non si riusciva (ancora) a mettere in evidenza mutazioni fissate nella popolazione virale che giustificassero una attenuazione, ho pensato al significato di "virulenza" che include quello del numero di virus necessari per dare un evento morboso in vitro o in vivo. Se si modifica la quantità, si modifica il risultato (la malattia). Nei coronavirus questo fatto è stato messo in evidenza da un grande esperto, Ralph Barik, che con SARS1 ha dimostrato che malattie molto diverse clinicamente erano associate a diversissime cariche virali. Ricorderai che allora il povero Carlo Urbani morì per una infezione contratta in un ospedale di Saigon con diverse decine di oggetti infettati e che le infezioni riguardavano soprattutto il personale sanitario. I nostri dati (confronto di 100 pazienti della prima metà di marzo 2020 vs. 100 della seconda metà di maggio, stessa età e stessi fattori di rischio) sono impressionanti.

Massimo Clementi

RIFLESSIONE

Prof. Roberto Cauda, Direttore Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Policlinico Gemelli, Roma

Alla luce di quanto emerso in questi giorni condivido con voi una riflessione che mi è sorta spontanea alla luce delle tante notizie che stanno emergendo in questi giorni a cominciare da quanto segnalato dal Prof. Caruso a Brescia, alle dichiarazioni dei professori Zangrillo e Clementi.

In particolare, credo che ci siano alcuni punti fermi sui quali ragionare.

1. Il virus non è mutato e l'unica mutazione la D614G indica non una maggiore/minore gravità, ma semmai una maggiore contagiosità così come segnalato anche da parte nostra. Del resto anche Clementi dice che il virus non è mutato.

2. Un possibile adattamento all'uomo del virus deve trovare una giustificazione di natura immunologica che al momento, alla luce degli studi di sieroprevalenza (almeno di quelli che stanno uscendo in questi giorni) non sembra un'ipotesi plausibile. Nel Lazio ad esempio la percentuale di sieropositivi oscilla dal 2 al 3%.

3. Il lockdown e le misure di contenimento hanno in maniera incontrovertibile diminuito i casi di contagio, i ricoveri e le morti. Questo è sicuro e credo che su questa strada bisogna continuare se vogliamo avere un qualche probabilità di successo in futuro.

4. Gli studi sull'effetto clima (CID, JID oltre allo studio a cui ha partecipato Massimo) indicano sia a livello epidemiologico che di laboratorio l'importanza dell'irraggiamento solare. È quindi probabile che la ridotta trasmissione del virus (e la minore presenza del virus nei tamponi) che si osserva oggi sia dovuta ad un effetto sommatorio del clima sulle misure di contenimento.

5. Da più parti viene segnalato in maniera aneddotiva che la malattia è meno grave. Ho anch'io verificato con Massimo Fantoni responsabile del nostro Covid 2 hospital che nelle ultime settimane oltre che ricoverare meno pazienti si vedono casi molto meno gravi. Alla richiesta di una mia verifica mi ha comunicato che l'età media oggi è di sessant'anni mentre qualche settimana fa era attorno ai 70. L'età può aver giocato un ruolo importante magari perché i soggetti più giovani hanno un migliore sistema immunitario per quel che riguarda l'immunità naturale. Questo dato però, essendo legato oggi a numeri troppo piccoli, non ha alcuna forza statistica e quindi a mio giudizio bisognerebbe aspettare dati che possono provenire solo dall'analisi dei big data. Noi in qualche modo li stiamo raccogliendo ma comunque è molto, troppo prematuro per fare illazioni.

6. Per quanto attiene la notizia di Clementi che trova una minore quantità di virus nei tamponi eseguiti oggi rispetto al passato si deve considerare che il numero di tamponi fatti oggi è molto meno selezionato di quello fatto nel passato oltre che essere più numeroso. Infatti, in passato i tamponi venivano riservati alle forme clinicamente più evidenti e quindi ragionevolmente più gravi. È altresì probabile, almeno in linea teorica, che nella selezione dei tamponi ci sia l'effetto anche di una commistione con casi meno gravi.

7. Resta aperto il problema se più virus voglia dire maggiore gravità di malattia perché più facilmente e massicciamente raggiunge il polmone. Personalmente penso che un virus respiratorio come Sars2, qualunque sia l'entità dell'inoculo, si replica in maniera indipendente da questo.

8. La notizia di una minore presenza di virus nei tamponi contrasta apparentemente con la segnalazione a Brescia di Caruso secondo il quale in un soggetto asintomatico ha trovato molto virus (in base all'isolamento dal tampone) ma questo virus aveva uno scarso effetto citopatico. In linea teorica si potrebbe ammettere che, oltre alla numerosità del virus nel tampone esiste anche una minore aggressività dello stesso. A mio giudizio questo dato molto interessante non trova oggi ancora una spiegazione plausibile, posto che questo non sia un virus mutato.

9. In riferimento alla descrizione al momento solo aneddotica di una minore gravità di casi osservata oggi questo dato potrebbe rientrare nel cosiddetto effetto harvesting, ben noto in epidemiologia. Si osservano prima i casi gravi in quanto colpiscono soggetti fragili e successivamente una volta esauriti questi o fortemente ridotti questi la malattia assume contorni diversi in quanto i soggetti colpiti sono meno fragili rispetto ai precedenti. È un'ipotesi plausibile che si è osservata in varie malattie epidemiche. Potrebbe essere la spia di questo l'età che si trascina dietro le comorbidity'. Del resto, fino a 50 anni la mortalità è trascurabile. Inoltre, per traslato si potrebbe ammettere che anche le forme cliniche sono meno gravi, almeno nella maggioranza dei casi.

Roberto Cauda

RIFLESSIONE

Prof. Antonio Cassone, già Ordinario di Microbiologia Medica

Io penso che il fatto che la malattia sia meno grave possa essere spiegato coi quanto tu dici ai punti 4,5,6,9. Penso che la popolazione a rischio di casi gravi sia adesso molto più contenuta : chi adesso si azzarda ad agire senza mascherine o fa entrare senza controllo nelle RAS? E negli ospedali, adesso si fanno tamponi a tutti e l'asintomatico viene subito allontanato, e poi l'harvesting di cui hai parlato. Quindi ora si infettano persone che hanno SEMPRE avuto una malattia meno grave, soprattutto più giovani o meno immunocompromessi dall'età e/o da altre patologia. A questo può certo aggiungersi un virus meno aggressivo non necessariamente soprattutto mutato ma soprattutto meno fit nell'ambiente. Parte del contagio avviene attraverso un aerosol e la stagione estiva non lo favorisce :in estate noi respiriamo un'aria diversa , più calda e secca di quella che respiriamo in inverno (più fredda ed umida) e questa differenza può avere un impatto sulla persistenza e replicazione del virus nel nasofaringe. La somma dei due fattori può comportare una carica virale più bassa.

Come vedi, poca evidenza molta supposizione sia pur ragionevole. Come te e credo tutti noi sono soprattutto curioso di sapere il seguito dei dati del Prof. Caruso, gli unici che ci dicono una cosa chiara sul virus, cioè la sua apparente minore virulenza in colture di cellule. SE confermato, il virus da lui isolato NON può essere lo stesso di prima.

Antonio Cassone

RIFLESSIONE

*Prof. Giampiero Carosi, Presidente Fondazione Malattie Infettive e Salute Internazionale,
Professore Emerito di Malattie Infettive dell'Università degli Studi di Brescia*

Caro Roberto, grazie per avere condiviso anche con me le tue riflessioni che trovo molto condivisibili e in gran parte anche suffragate dalla letteratura a oggi disponibile. La nosografia di Covid 19 e' un puzzle in fieri di cui vedremo l'ordito alla fine della storia. L'epidemia e' stata una tempesta in marzo/ aprile ; oggi è un temporale al Nord e una pioggerella al Centro-Sud. Il lockdown e l'harvesting hanno certo contribuito essenzialmente (come a Wuhan) e come il ritardo ha dimostrato in USA e in UK. Non credo all'immunità di gregge, fra l'altro inesistente, e anche i fattori ambientali non sembrano esaustivi come dicono alcuni lavori sull'irradiazione solare. Non sono in grado di commentare il ruolo delle mutazioni finché non avremo in proposito pubblicazioni di assoluta validità scientifica. Vediamo che succede in estate e nell'atteso ritorno autunnale.

Un carissimo saluto.

Giampiero

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Dott. Fabian Schumacher, Onco-Ematologia Pediatrica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia

Mi piace l'idea di questo "dialogo" fra un passante e un infettivologo che tu proponi. La prima parte è molto bella. Ma poi davvero mi sembra un po' troppo "giullare". Spiego il perché:

- 1) La spagnola stessa è girata senza pausa nelle stagioni caldi e tanti altri virus stagionali in verità non lo sono. Chi cerca li trova tutto l'anno, basta esaminare un campione sufficientemente grande.
- 2) Temperatura e umidità bastano per spiegare (per molti virus) la ridotta sopravvivenza fuori dal corpo umano e con questo la ridotta infettività (= dose infettante minore = sintomatologia minore = meno test).
- 3) L'influenza fa il suo antigenic shift e drift, credo non sarebbe possibile se il virus stesse in letargo.
- 4) Di molti virus stagionali (credo) tutto il genoma è analizzato e nessuno (che io sappia) ha mai trovato un gene non spiegato – in comune per giunta con (solo) quelli animali che vanno in letargo.
- 5) Anche se un tale gene esistesse, riuscire ad influenzarlo miratamente mi sembra molto più difficile di un vaccino.

Sono volentieri disponibile a discuterne ancora!

Fabian Schumacher

COMMENTO

Prof. Giampiero Carosi, Presidente Fondazione Malattie Infettive e Salute Internazionale, Professore Emerito di Malattie Infettive dell'Università degli Studi di Brescia

Caro Fabian, grazie per i tuoi commenti.

Proverò a discutere punto per punto gli aspetti critici:

Punto 1- Che la “spagnola” sia durata dal 1917 al 1919 anche fuori dalla stagione autunno-invernale lo ho detto anch’io motivando che, in caso di pandemia, all’inizio la contagiosità è troppo elevata e globale per consentire l’allineamento “stagionale”. Tu dici che i virus “stagionali” in realtà non lo sono e “chi li cerca li trova tutto l’anno”. Anch’io ho ipotizzato che il virus dell’influenza “si potrebbe mantenere nascosto nell’estate in soggetti asintomatici”. Forse è così, ma qualcuno ha dimostrato la presenza di virus replicanti in tutto l’arco dell’anno? Se lo hai, mi interesserebbe molto avere un riferimento. Ma soprattutto mi interessa, come poi proseguo: “Resta da spiegare perché un virus possa dare malattia d’inverno e solo infezione asintomatica d’estate”.

Punto 2- Tu dici, come in effetti sostiene tanta letteratura, che temperatura e umidità bastano per spiegare la “ridotta sopravvivenza” la minore carica virale e la “ridotta infettività”. OK ma, a prescindere dal fatto che non tutto il periodo giugno-ottobre è caratterizzato da caldo secco, questo è precisamente il motivo per cui il virus potrebbe “approfittare” per andare “in letargo” in questo periodo, proprio per sopravvivere latente alle avverse situazioni ambientali.

Punto 3- L’influenza fa il suo antigenic shift e drift non nel periodo di “letargo” ma nel periodo di attività nell’emisfero Sud. Come ben sai, i vaccini per il nostro autunno vengono infatti tarati sulla circolazione del virus nell’estate australiana (che ha un clima invernale).

Punto 4- Non ho detto che il supposto “gene letargo” sia comune con quelli di animali che vanno in letargo. Comunque in vari articoli scientifici e in particolare in uno degli articoli del 2019 (che mi alleggi) si dice che il *circannual rythm in the european corn borer moth* (credo sia un tarlo del granoturco ...) ha basi genetiche. Ti assicuro che non ne avevo idea quando ho scritto quel “dialogo” da giullare. Ma mi piace citare una riga: “*genetic variation in life-history timing allows populations to synchronize with seasonal cycles*”.

Punto 5- Qui dissento. Quando si individua un gene, che esprime una proteina, si può costruire un vaccino (come ad es. si sta facendo nella ricerca di un vaccino anti-spike per il SARS-CoV-2) o un farmaco (es. i vari farmaci biologici a base di anticorpi monoclonali).

Una citazione (Rodriguez-Morales, 2020): “.... *SARS-CoV-2 genomes may be useful for the rational design of therapeutics and vaccine candidates as potential drugs targets*”.

In conclusione, ti invito a percorrere con me il processo conoscitivo che noi, da medici, usualmente adottiamo:

- si parte dal fenomeno: in questo caso dall’epidemia da COVID-19

- si risale alla epidemiologia: il ciclo stagionale, motivato dalla situazione ambientale favorevole o avversa

- ci si interroga infine sulle cause: questo comportamento ciclico potrebbe essere iscritto nel genoma

Ammetto: finché non viene dimostrata per il virus (come è dimostrato per insetti) sono chiacchiere, ma sei sicuro che l'ipotesi sia sconclusionata?

Giampiero Carosi

STRALCIO DI INTERVISTA

L'infettivologo Carlo Torti: «Il virus in Calabria non è un problema archiviato»

ANTONIO CAVALLARO | 30 MAG. 2020 14:56 |



Carlo Torti

CATANZARO – “*Omissis ...*”

Un'ultima domanda: potrebbe accadere, come qualcuno sostiene, che il virus perda potenza e diventi una simil-influenza?
«Biologicamente è possibile che i virus realizzino man mano un adattamento all'ospite che li renda meno aggressivi, dopo una fase di maggiore virulenza. Tuttavia, per il nuovo coronavirus, questo non è stato ancora dimostrato ma solo suggerito da esperienze che meritano di venire meglio valutate e confermate. Per esempio, recentemente, abbiamo appreso anche tramite giornali di scoperte in provetta che suggeriscono come alcuni coronavirus isolati più recentemente determinino un danno cellulare minore. Tali importanti scoperte, il cui artefice è il professore Arnaldo Caruso, illustre calabrese e amico che lavora a Brescia, meritano di venire pubblicate su riviste scientifiche e ulteriormente confermate. E' vero comunque che i pazienti muoiono meno, che le rianimazioni si sono svuotate più di quanto potevamo aspettarci dalla riduzione delle nuove diagnosi e questo può far ritenere che l'infezione sia meno aggressiva. D'altra parte, questo potrebbe venire spiegato anche dal fatto che i pazienti più fragili sono già morti, i nuovi infetti possono essere più resistenti agli effetti del virus e noi abbiamo imparato a curare meglio i pazienti. Infine, le misure di contenimento ed il clima possono avere ridotto la quantità di virus infettante, per cui un soggetto che si infetta oggi con una minore quantità di virus potrebbe più facilmente controllare la malattia, avere quindi meno sintomi e più frequentemente guarire dalla stessa. Buone notizie, insomma, ma le ragioni rimangono da valutare. Nel frattempo, deve

continuare incessantemente la buona ricerca e il livello di attenzione della popolazione e delle istituzioni deve rimanere adeguato e proporzionale a gravi conseguenze nella sfortunata ipotesi di un nuovo aumento dei casi in autunno, eventualità che ritengo almeno possibile».

COPYRIGHT

Il Quotidiano del Sud © - RIPRODUZIONE RISERVATA

Link:

<https://www.quotidianodelsud.it/calabria/societa-cultura/saluteeassistenza/2020/05/30/linfettivologo-carlo-torti-il-virus-in-calabria-non-e-un-problema-archiviato/>

CONSIDERAZIONI PERSONALI - 27 giugno 2020

Dott. Fabian Schumacher, Onco-Ematologia Pediatrica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia

Punto 1 e 2 chiedi: "ma qualcuno ha dimostrato la presenza di virus replicanti in tutto l'arco dell'anno?"

Domanda difficile, ma tento una risposta, per esempio sul RSV, dove nell'ormai lontano 1986/87/88 ho cercato questo Virus nei neonati ricoverati – e infatti l'abbiamo trovato (in ELISA) tutto l'anno. Non abbiamo dimostrato che era replicante, ma ho pochi dubbi anche perché i bambini erano sintomatici. Credo che un setting simile potrebbe permettere la sopravvivenza del virus in tempi dove nella popolazione non ne trovi tanto. (Eur J Pediatr (1995) 154:901-905)

In un'ulteriore lavoro abbiamo poi dimostrato che l'infezione non è solo nosocomiale ma anche *community acquired* e non riguarda soltanto neonati, ma anche lattanti più grandi. (Eur J Pediatr , 2001; 160: 541-547).

C'è poi da considerare il *shedding* in pazienti immunocompromessi, secondo me anche qui c'è una buona possibilità per il virus per sopravvivere in mesi considerati generalmente sfavorevoli. Lo sappiamo bene per molti virus, e proprio per i CoV la persistenza in pazienti con immunodeficit è stato ripetutamente dimostrato (Bone Marrow Transplantation, 2019; 54: 1058–1066 oppure Clinical Infectious Diseases, 2017; 64: 1532–9 e anche in Journal of Clinical Virology, 2015; 68: 1–5. In questi lavori CoV è stato isolato durante tutti i mesi dell'anno sebbene con alcuni mesi di pausa (Ottobre nel primo, Luglio e Settembre nel secondo, ma Agosto sì!) e Agosto e Ottobre (ma Settembre sì!) nel terzo lavoro. Comunque altri report mostrano che il Virus in pazienti post HSCT può essere trovato fino a 60 giorni (The Journal of Infectious Diseases, 2017; 216: 203–9), cioè un tempo sufficiente anche per "superare" un mese di "pausa". In sostanza, pazienti immunocompromessi possono essere un buon reservoir per questi virus durante la stagione calda.

La tua seconda affermazione: "Resta da spiegare perché un virus possa dare malattia d'inverno e solo infezione asintomatica d'estate", mi sembra troppo dicotomica. Credo che sia più un "maggiormente" che un "solo", sappiamo che ci sono tante infezioni asintomatiche anche in inverno (per fortuna) e ci possono essere infezioni importanti d'estate: carica infettante (correlata nuovamente con le condizioni climatiche, ambientali, individuali) gioca sempre un ruolo importante.

Per il punto 3, che riguardava drift e shift di Influenza, credo che il virus circoli continuamente nel mondo: fa drift e shift continuo a nord e sud, e due volte l'anno viene aggiornato il vaccino per i due emisferi. Cioè non sembra che vada in letargo, ma che si "sposti" (cioè diventa più importante dove le condizioni climatiche glielo permettono). Non vedo spazio per il letargo, infatti quando "torna" è modificato, difficile da spiegare per un virus che è rimasto in letargo.

Punto 4

Proprio sul *European corn borer moth* la scoperta è che è il diverso ritmo fotico **circadiano** nelle stagioni che influenza la stagionalità (per giunta influenzando i neuroni pacemaker nel cervello). Un simile meccanismo circadiano o simile mi viene difficile da assumere (né avrebbe senso a mio parere) nei virus.

Poi per la questione del letargo, mi sembra che sia un concetto che abbia senso in animali, dove ogni singolo individuo vive sufficientemente a lungo per sperimentare questa condizione. Infatti non credo (ma non lo so) che animali con un life cycle di vita inferiore a (diciamo) 1 mese, possono andare in letargo.

Ma il virus quanto tempo "vive" (ammesso e non concesso che vive)? Un virione può sopravvivere 6 mesi? Le condizioni "climatiche" in cui il virus è attivo - mi sembra - sono quelle dell'organismo in cui si moltiplica. Queste sono stabili in termini di temperatura, umidità, pH etc... Mi sembra allora estremamente difficile che in queste condizioni stabili si attivi il "gene letargo", che fa sì che il virione assemblato e liberato (e pertanto non più metabolicamente attivo) sia "in letargo". Tantomeno considerato che il virus liberato dalla cellula infetta non "sa" dove finirà. Cioè se andrà ad infettare un'altra cellula dello stesso organismo, oppure verrà espulso (per esempio con un colpo di tosse) a infettare (dopo un periodo più o meno lungo) un'altro individuo oppure verrà a trovarsi sospeso per aria o su una superficie senza più incontrare una cellula infettabile e cioè con il teorico vantaggio del letargo. (E poi, come si risveglierà dal letargo?)

Allora secondo questa teoria il virus dovrebbe a random in una parte dei virioni assemblati attivare a priori il "gene letargo"?!

Punto 5

Sì, qui mi sono sbagliato soffermandomi sul vaccino, mentre correttamente tu parlavi anche di farmaci in generale – concetto più facile da realizzare (e più difficile poi da impiegare)

Torno comunque alla questione vaccino. I vaccini che mi vengono in mente stimolano una difesa immunitaria diretta contro proteine che si trovano sulla superficie dei virus (dovrei controllare se ci sono eccezioni, ma i spike del CoV certamente sono superficiali). L'eventuale proteina letargo – credo io – sarebbe più probabilmente intravirale e poi intracellulare, per cui molto meno utile in termini di protezione vaccinale (ma teoricamente aggredibile farmacologicamente).

Inoltre, "silenziare" un tale gene (o il suo prodotto proteico) come avviene con l'uso di un vaccino, potrebbe anche risultare controproducente, in quanto NON permetterebbe al virus di entrare "in letargo", stato nel quale dovrebbe essere meno offensivo...

Fabian Schumacher

COMMENTO - 10 luglio 2020

Prof. Giampiero Carosi, Presidente Fondazione Malattie Infettive e Salute Internazionale, Professore Emerito di Malattie Infettive dell'Università degli Studi di Brescia

Caro Fabian,

sono assolutamente interessato a questa discussione stimolante, che sta diventando più filosofica che scientifica, di cui ti ringrazio molto.

Non a caso i tedeschi hanno una “certa propensione” per la filosofia: Kant, Marx, Schopenhauer, Nietzsche, Heidegger sono discreti testimoni di questa attitudine ...

Provo a rispondere per punti.

Punto 1 e punto 2

E' molto interessante la tua documentazione sulla possibilità che neonati e lattanti (per esempio per Virus Respiratorio Sineziale) e soggetti immunocompromessi (per esempio per Coronavirus) possano costituire un buon “reservoir” per virus respiratori stagionali durante la stagione calda.

Allo stesso modo accetto (anche se non ho trovato ancora pubblicazioni scientifiche sulla possibilità di “malattia influenzale” d'estate) che la mia affermazione “malattia d'inverno e solo infezioni asintomatiche in estate” sia troppo dicotomica e il termine “solo” possa essere corretto con “in grande prevalenza”.

Punto 3

Sono d'accordo: il virus “si sposta” seguendo i cambiamenti climatici, ambientali e sociali. In tal senso è attivo tutto l'anno e drift e shift avvengono, ben inteso, solo nelle fasi di maggiore attività: all'emisfero boreale nel nostro inverno, all'emisfero australe nella nostra estate. La globalizzazione e la rapidità dei viaggi attualmente possono spostare massivamente il virus fra gli emisferi, ma questo avveniva anche secoli fa quando i viaggi erano molto più lenti e rari, per cui il concetto della “persistenza del virus in ambiente sfavorevole” resta un interrogativo valido (non spiegabile solo con il “reservoir” di neonati/lattanti e di soggetti immunocompromessi).

Punto 4

Dici che il letargo ha senso in animali che vivono sufficientemente a lungo per sperimentare questa condizione. Giusto. Poiché il “Dialogo” voleva essere improntato a un tono leggero e diretto al pubblico generale ho usato l'esempio di “letargo” per la sua grande suggestione. Ma la natura è molto più complessa: pensa alla stagionalità dei fiori e dei frutti, che vivono pochi giorni ma tramandano i propri caratteri (con relative mutazioni) nella progenie tramite i semi in cui è racchiuso il genoma. Questo esempio mi appare più calzante: il seme non sa dove finirà ma è “programmato” per risvegliarsi. Il letargo era solo un esempio suggestivo di latenza, il seme nell'inverno è più calzante: metabolismo al minimo e grandi potenzialità di “risveglio”.

Punto 5

Approfondiamo se i vaccini stimolano esclusivamente una difesa immunitaria diretta contro proteine che si trovano sulla superficie dei virus, incluse le esotonine difteriche e tetaniche, gli spikes dei CoV etc. Certamente esistono farmaci che agiscono anche contro geni interni del virus, es. inibitori della proteasi e dell'integrasi nell'HIV. Silenziare questi geni è certamente molto utile, ad es. nell'infezione da HIV impedisce lo sviluppo dell'AIDS e mantiene il soggetto asintomatico!

In conclusione, ritengo che questa amabile discussione abbia concorso giocosamente anche a chiarirci le idee. Si può pensare che le condizioni "ambientali" sfavorevoli per il virus (clima, distanziamento sociale, D.P.I. etc.), agiscono come fattori inibenti la carica virale e questo spiega il declino dell'epidemia nei mesi di giugno-luglio (rispetto a marzo-aprile e maggio) con numeri negativi nella casella dei nuovi positivi e, fra questi, degli ospedalizzati rispetto agli a-paucisintomatici. Ma d'altra parte le condizioni ambientali favorevoli possono funzionare da trigger della capacità replicativa, regolata geneticamente, che è il meccanismo virale che "sostiene" la virulenza.

Nel trattato di Harrison (altra "bibbia", fra parentesi mi riferisco a trattati e a enciclopedie per dare al "viandante" semplicemente quello che è lo stato dell'arte sul problema) è scritto a proposito del virus dell'influenza aviaria e suina: "la contagiosità e la virulenza sembrano essere determinati da aspetti genetici distinti" e la "patogenicità sembra non essere solo funzione delle proteine di superficie del virus ma anche di un ottimale patrimonio genetico RNA del virus".

Un caro saluto.

Giampiero