



EDITORIALS

Dal British Medical Journal | 17 aprile 2020

CARATTERISTICHE CLINICHE DI COVID-19

L'ampia varietà dei sintomi e le sue implicazioni sulla strategia dei test

di Pauline Vetter, medical doctor, Diem Lan Vu, medical doctor, Arnaud G L'Huillier, medical doctor, Manuel Schibler, medical doctor, Laurent Kaiser, professor, Frederique Jacqueroz, medical doctor

A gennaio 2020 coronavirus SARS-CoV-2 è stato identificato come la causa di un'ondata di polmoniti gravi, che ora sappiamo essere una complicazione della malattia da Coronavirus 2019 (Covid-19)¹. Da allora, la diffusione di Covid-19 è cresciuta esponenzialmente, e l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'11 marzo ha dichiarato la pandemia². Al 15 aprile erano segnalati più di 1 milione 900 mila casi e 123 mila decessi in tutto il mondo³.

Sindromi respiratorie acute gravi con febbre e sintomi respiratori, come tosse e respiro corto, definiscono la casistica di base impiegata per selezionare le persone da sottoporre a tampone. Questa strategia coglie la tipica presentazione sintomatica, ma è imperfetta nell'identificare le manifestazioni meno comuni, come nel caso di pazienti senza sintomi respiratori o con sintomi molto lievi. Uno studio modello ampiamente citato ha concluso che in Cina fino all'86% dei casi può essere sfuggito⁴, e riferisce che in tutto il mondo sono in crescita i pazienti con sintomi meno comuni.

¹ Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3. 10.1038/s41586-020-2012-7 32015507

² World Health Organization. WHO director-general's opening remarks at the media briefing on covid-19. 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-generals-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

³ World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (covid-19). Situation report 85. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200415-sitrep-19-covid-19.pdf?sfvrsn=c615ea20_2

⁴ Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 2020;eabb3221. doi:10.1126/science.abb3221 pmid:32179701

Sintomi non respiratori

Studi descrittivi su una serie di casi segnalano sintomi gastrointestinali nel 2-40% dei pazienti⁵⁶ e la diarrea come possibile manifestazione iniziale dell'infezione⁷. Non si sa se SARS-CoV-2 causa direttamente questi sintomi infettando il tratto gastrointestinale, o indirettamente mediante un coinvolgimento neurologico⁸, o attraverso la produzione di citochine. Il Dna virale è stato individuato in campioni di feci⁹, talvolta a livelli elevati. Questo apre alla possibilità di trasmissione oro-fecale¹⁰, che avrebbe evidenti implicazioni sul controllo dell'infezione.

Alterazioni del gusto o dell'olfatto sono state osservate nel 53% dei casi in una piccola coorte italiana¹¹, e una nuova anosmia viene proposta come criterio per il tampone, specialmente nei giovani con pochi altri sintomi¹². In una donna con Covid-19 la risonanza magnetica ha evidenziato un'ostruzione infiammatoria bilaterale delle fessure olfattive¹³, senza anomalie dei bulbi e tratti olfattivi. Sono necessarie ulteriori ricerche per una completa caratterizzazione dei pazienti con Covid-19 e anosmia, dal momento che questa osservazione solitamente transitoria è descritta a seguito di molte infezioni respiratorie virali. I modelli animali indicano che i coronavirus possono entrare nel cervello attraverso il nervo olfattivo o bulbo o entrambi, causando un danno neuronale o la morte¹⁴.

Recenti studi descrittivi su una serie di casi dalla Cina e dagli Stati Uniti descrivono altri sintomi neurologici tra i pazienti con Covid-19, compreso ictus ischemico o emorragico, vertigini, mal di testa, disordini muscoloscheletrici, alterazioni dello stato mentale, sindrome di Guillain-Barré, o encefalopatia acuta necrotizzante, senza prove di una invasione virale diretta all'interno del cervello¹⁵¹⁶¹⁷. Durante la pandemia, nei pazienti con eventi neurologici acuti dovrebbe essere preso in considerazione in modo sistematico il test per SARS-CoV-2.

⁵ Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al., China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032 pmid:32109013

⁶ Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan. *Allergy*2020; doi:10.1111/all.14238.

⁷ Song Y, Liu P, Shi XL, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*2020;gutjnl-2020-320891. doi:10.1136/gutjnl-2020-320891 pmid:32139552

⁸ Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*2020. doi:10.1002/jmv.25824 pmid:32104915

⁹ Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*2020. doi:10.1038/s41586-020-2196-x pmid:32235945

¹⁰ Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am*2019;33:869-89. doi:10.1016/j.idc.2019.07.001 pmid:31668196

¹¹ Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*2020;ciaa330. doi:10.1093/cid/ciaa330 pmid:32215618

¹² Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*2002;128:635-41. doi:10.1001/archotol.128.6.635 pmid:12049556

¹³ Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of covid-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0832 pmid:32267483

¹⁴ Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*2008;82:7264-75. doi:10.1128/JVI.00737-08 pmid:18495771

¹⁵ Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with covid-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. SSRN 3544840 [Preprint]. 2020.

¹⁶ Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. Covid-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*2020; 201187. doi:10.1148/radiol.2020201187 pmid:32228363

¹⁷ Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following covid-19: a single center, retrospective, observational study. SSRN (Preprint). doi:10.2139/ssrn.3550025.

Gli eventi cardiovascolari che sono stati associati a Covid-19 nelle osservazioni preliminari includono lesioni miocardiche, specialmente in pazienti con infezioni severe¹⁸, miocardite¹⁹ e miopericardite con riduzione della funzione sistolica^{20,21}, aritmia²², scompenso cardiaco e diagnosi errata di sindrome coronarica acuta. Covid 19 è stato associato a uno stato di iper coagulazione in uno studio retrospettivo su una coorte in Cina, con un probabile aumento del rischio di eventi tromboembolici venosi, compresa l'embolia polmonare²³. Per questo il dolore al torace dovrebbe allertare i clinici sulla possibilità di infezione da Covid-19.

Infine, le manifestazioni oculari come iperemia congiuntivale, chemosi e aumentate secrezioni sono state riportate nel 32% di pazienti infetti in uno studio descrittivo cinese su una serie di casi, e l'Rna di SARS-CoV-2 potrebbe essere rintracciato nelle lacrime²⁴.

La diagnosi potrebbe essere particolarmente complicata in popolazioni specifiche: i bambini spesso hanno una malattia più lieve rispetto agli adulti, con pochi sintomi o addirittura nessuno²⁵. Non è ancora chiaro perché SARS-CoV-2 possa infettare in minima parte i bambini, portare a un'infezione asintomatica o dar luogo a sintomi atipici che sfuggono alla definizione convenzionale dei casi.

Può essere più difficile identificare malattie infettive negli anziani, che possono presentare sintomi camuffati. Una polmonite lieve può causare solo febbre, una caduta, o uno stato confusionale, che conduce a una diagnosi errata. Il ritardo diagnostico comporta serie conseguenze per gli anziani, incluso un aumento della mortalità e la trasmissione ospedaliera²⁶. In questo gruppo vulnerabile la soglia per procedere ai test dovrebbe essere abbassata.

Pochi sintomi o nessuno

Resta da quantificare il rischio di trasmissione delle persone con pochi sintomi o nessuno. Case report indicano che naso che cola e mal di gola possono essere sintomi sporadici²⁷. E' probabile che le strategie per i test che escludono pazienti con pochi sintomi si lascino sfuggire una parte sostanziale dei casi.

¹⁸ Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*2020;S2213-2600(20)30079-5. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5 pmid:32105632

¹⁹ Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (covid-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol*2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105 pmid:32219362

²⁰ Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (covid-19). *JAMA Cardiol*2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096 pmid:32219357

²¹ Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*2020;S0735-1097(20)34637-4. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031 pmid:32201335

²² Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan. *JAMA*2020; doi:10.1001/jama.2020.1585.

²³ Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*2020;395:1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3 pmid:32171076

²⁴ Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (covid-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*2020; doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291 pmid:32232433

²⁵ Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*2020;e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702 pmid:32179660

²⁶ McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *N Engl J Med*2020. doi:10.1056/NEJMoa2005412 pmid:32220208

²⁷ Hoehl S, Rabenau H, Berger A, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*2020;382:1278-80. doi:10.1056/NEJMc2001899 pmid:32069388

Nelle vie respiratorie superiori dei casi sintomatici come degli asintomatici²⁸, e nella fase presintomatica²⁹, è stata documentata una carica virale analoga. In una nave da crociera in quarantena fino al 50% dei casi positivi erano asintomatici o presintomatici al momento dei test³⁰.

Le evidenze disponibili da report modello e osservazionali indicano che fino al 12% delle trasmissioni avvengono prima che un caso di riferimento sviluppi sintomi^{31,32}. Questo ha importanti implicazioni sull'efficacia di qualsiasi strategia per i test, sul tracciamento dei contatti e le misure di contenimento. Per limitare la trasmissione attiva di SARS-CoV-2 i tamponi dovrebbero essere estesi molto al di là delle persone che rientrano in una ristretta definizione dei casi e di altre fasce di popolazione oggi considerate a rischio. L'attuale strategia non riesce ad inquadrare l'immagine intera, perché non comprende un significativo numero di pazienti con presentazione atipica o pochi sintomi. Quel che è peggio, criteri restrittivi per effettuare i tamponi potrebbero portare alla trasmissione del virus in contesti di cura o nella comunità da parte di casi non identificati, e a ritardi nel corretto triage e gestione del paziente.

Lo screening di popolazione diffuso per le infezioni da SARS-CoV-2, l'isolamento dei casi confermati attraverso il tracciamento dei contatti e la quarantena combinati al distanziamento sociale, insieme ad ampi studi sierologici, saranno decisivi per rallentare la diffusione di Covid-19.

²⁸ Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*2020;382:1177-9. doi:10.1056/NEJMc2001737 pmid:32074444

²⁹ Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (covid-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*2020;25:25. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180 pmid:32183930

³⁰ Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*2020;382:970-1. doi:10.1056/NEJMc2001468 pmid:32003551

³¹ Qian G, Yang N, Ma AHY, et al. A COVID-19 transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis*2020;ciaa316. doi:10.1093/cid/ciaa316 pmid:32201889

³² Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*2020;69:411-5. doi:10.15585/mmwr.mm6914e1 pmid:32271722