

## Caratteristiche cliniche dei pazienti infetti dal nuovo coronavirus del 2019 a Wuhan, in Cina



Chaolin Huang \*, Yeming Wang \*, Xingwang Li \*, Lili Ren \*, Jianping Zhao \*, Yi Hu \*, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, Zhenshun Cheng, Ting Yu, Jiaan Xia, Yuan Wei, Wenjuan Wu, Xuelei Xie, Wen Yin, Hui Li, Min Liu, Yan Xiao, Hong Gao, Li Guo, Jungang Xie, Guangfa Wang, Rongmeng Jiang, Zhancheng Gao, Qi Jin, Jianwei Wang †, Bin Cao †

### sommario

**Sfondo** Un recente gruppo di casi di polmonite a Wuhan, in Cina, è stato causato da un romanzo betacoronavirus, il romanzo coronavirus 2019 (2019-nCoV), che riporta le caratteristiche epidemiologiche, cliniche, di laboratorio e radiologiche, nonché i trattamenti e gli esiti clinici di questi pazienti.

**metodi** Tutti i pazienti con sospetto 2019-nCoV sono stati ricoverati in un ospedale designato a Wuhan. Abbiamo raccolto e analizzato prospetticamente dati su pazienti con infezione 2019-nCoV confermata in laboratorio mediante RT-PCR in tempo reale e sequenziamento di nuova generazione. I dati sono stati ottenuti con standard moduli di raccolta dati condivisi dall'OMS e dal Consorzio internazionale per l'infezione respiratoria acuta grave da cartelle cliniche elettroniche. I ricercatori hanno anche comunicato direttamente con i pazienti o le loro famiglie per accertare i dati epidemiologici e dei sintomi. I risultati sono stati confrontati anche tra i pazienti che erano stati ammessi all'intenso unità di cura (ICU) e coloro che non lo avevano

**I risultati** Al 2 gennaio 2020, 41 pazienti ricoverati erano stati identificati come affetti da infezione 2019-nCoV confermata in laboratorio. La maggior parte dei pazienti infetti erano uomini (30 [73%] di 41); meno della metà aveva malattie sottostanti (13 [32%]), incluso diabete (otto [20%]), ipertensione (sei [15%]) e malattie cardiovascolari (sei [15%]). L'età media era di 49 ± 0 anni (IQR 41 - 0-58 - 0-27 (66%) su 41 pazienti erano stati esposti al mercato ittico di Huanan. È stato trovato un cluster familiare. I sintomi comuni all'inizio della malattia erano febbre (40 [98%] su 41 pazienti), tosse (31 [76%]) e mialgia o affaticamento (18 [44%]); sintomi meno comuni erano produzione di espettorato (11 [28%] di 39), mal di testa (tre [8%] di 38), emottisi (due [5%] di 39) e diarrea (un [3%] di 38). La dispnea si è sviluppata in 22 (55%) su 40 pazienti (tempo mediano dall'insorgenza della malattia alla dispnea 8 ± 0 giorni [IQR 5 - 0-13 - 0]). 26 (63%) su 41 pazienti avevano linfopenia. Tutti i 41 pazienti avevano polmonite con risultati anormali sulla TC toracica. Le complicanze comprendevano sindrome da distress respiratorio acuto (12 [29%]), RNAemia (sei [15%]), danno cardiaco acuto (cinque [12%]) e infezione secondaria (quattro [10%]). 13 pazienti (32%) sono stati ricoverati in terapia intensiva e sei (15%) sono deceduti. Rispetto ai pazienti non in terapia intensiva, i pazienti in terapia intensiva avevano livelli plasmatici più elevati di IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF.

**interpretazione** L'infezione 2019-nCoV ha causato gruppi di gravi malattie respiratorie simili alla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus ed è stato associato con l'ammissione in terapia intensiva e l'elevata mortalità. Importanti lacune nelle nostre conoscenze sull'origine, epidemiologia, durata della trasmissione umana e spettro clinico della necessità realizzazione da studi futuri.

**finanziamento** Ministero della scienza e della tecnologia, Accademia cinese delle scienze mediche, Fondazione nazionale cinese per le scienze naturali e Commissione scientifica e tecnologica comunale di Pechino.

**diritto d'autore** © 2020 Elsevier Ltd. Tutti i diritti riservati.

### introduzione

I coronavirus sono virus RNA positivati non segmentati avvolti appartenenti alla famiglia dei Coronaviridae e all'ordine Nidovirales e ampiamente distribuiti nell'uomo e in altri mammiferi. <sup>1</sup> Sebbene la maggior parte delle infezioni da coronavirus umano siano lievi, le epidemie dei due betacoronavirus, la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus (SARS-CoV) <sup>2,4</sup> e sindrome respiratoria del Medio Oriente coronavirus (MERS-CoV), <sup>5,6</sup> negli ultimi due decenni hanno causato oltre 10.000 casi cumulativi, con tassi di mortalità del 10% per SARS-CoV e del 37% per MERS-CoV. <sup>7,8</sup> I coronavirus già identificati potrebbero essere solo la punta dell'iceberg, con

eventi zoonotici potenzialmente più nuovi e gravi da rivelare.

Nel dicembre 2019, una serie di casi di polmonite di causa sconosciuta è emersa a Wuhan, Hubei, in Cina, con presentazioni cliniche molto simili alla polmonite virale. <sup>9</sup> L'analisi di sequenziamento profondo da campioni di vie respiratorie inferiori ha indicato un nuovo coronavirus, che è stato nominato romanzo coronavirus 2019 (2019-nCoV). Fino ad ora, a Wuhan sono stati identificati oltre 800 casi confermati, tra cui operatori sanitari, e molti esportati casi sono stati confermati in altre province della Cina e in Thailandia, Giappone, Corea del Sud e Stati Uniti. <sup>10-13</sup>

*lancetta* 2020; 395: 497-506

pubblicato online

24 gennaio 2020

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

S0140-6736 (20) 30183-5

Questa pubblicazione online è stata corretta

La versione corretta è apparsa per la prima volta su [thelancet.com](http://thelancet.com) il 30 gennaio 2020

vedere commento pagine 469 e 470

\* Contributo equo † Autori corrispondenti congiunti

Jin Yin-tan Hospital, Wuhan, Cina ( Prof. C Huang MD, Prof. L Zhang MD, T Yu MD, J Xia MD, Y Wei MD, Prof W Wu MD, Prof X Xie MD);

Dipartimento di Medicina polmonare e di terapia intensiva, Centro di medicina respiratoria, Centro nazionale di ricerca clinica per le malattie respiratorie

(Y Wang MD, G Fan MS, X Gu PhD, H Li MD, Prof B Cao MD).

Institute of Clinical Medical

Sciences ( G Fan, X Gu), e

Dipartimento di Radiologia

(M Liu MD), China-Japan Friendship

Hospital, Pechino, Cina; Institute of

Respiratory Medicine, Chinese Academy

of Medical Sciences, Peking Union

Medical College, Beijing, China

(Y Wang, G Fan, X Gu, H Li, Prof B Cao); Dipartimento

di medicina respiratoria, Capital Medical

University, Pechino, Cina ( Y Wang, H Li,

Prof. B Cao);

Centro clinico e di ricerca sulle malattie

infettive, Ospedale Ditan di Pechino,

Capital Medical University, Pechino,

Cina

(Prof X Li MD, Prof R Jiang MD);

NHC Key Laboratory of Systems

Biology of Pathogens e Christophe

Merieux Laboratory, Institute of

Pathogen Biology

(Prof. L Ren PhD, Y Xiao MS, Prof L Guo

PhD, Q Jin PhD, Prof J Wang PhD), e

Institute of Laboratory Animal Science

(Prof H Gao PhD), Accademia cinese

delle scienze mediche e Peking Union

Medical College, Pechino, Cina; Tongji

Hospital ( Prof J Zhao MD, Prof J Xie MD), e

dipartimento

di medicina polmonare e di terapia intensiva, l'ospedale centrale di Wuhan (Y Hu MD, W Yin MD), Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Cina; Tsinghua University School of Medicina, Pechino, Cina (J Xu MD); Dipartimento di Medicina respiratoria, Zhongnan Hospital di Wuhan Università, Wuhan, Cina (Prof. Z Cheng MD); Dipartimento di medicina polmonare e di terapia intensiva, primo ospedale dell'Università di Pechino, Pechino, Cina (Prof. G Wang MD); Dipartimento di medicina polmonare e di terapia intensiva, ospedale popolare dell'Università di Pechino, Pechino, Cina (Prof. Z Gao MD); e Tsinghua University-Peking University Joint Center for Life Scienze, Pechino, Cina (Prof. B Cao)

Corrispondenza a: Prof. Bin Cao, Dipartimento di terapia polmonare e critica Medicina, Cina-Giappone Friendship Hospital, Pechino 100029, Cina caobin\_ben@163.com

Prof. Jianwei Wang, NHC Key Laboratory of Systems Biology of Pathogens e Christophe Merieux Laboratory, Istituto di Biologia patologica, Accademia cinese delle scienze mediche e Peking Union Medical College, Pechino 100730, Cina wangjw28@163.com

**Ricerca nel contesto**

**Prove prima di questo studio**

I coronavirus umani, tra cui hCoV-229E, OC43, NL63 e HKU1, causano lievi malattie respiratorie. Infezioni da coronavirus fatali che sono emerse negli ultimi due decenni sono la grave sindrome respiratoria acuta coronavirus (SARS-CoV) e la sindrome respiratoria del Medio Oriente coronavirus. Abbiamo cercato su PubMed e sul database China National Knowledge Infrastructure articoli pubblicati fino all'11 gennaio 2020, utilizzando le parole chiave "romanzo coronavirus", "2019 romanzo coronavirus" o "2019-nCoV". Nessun lavoro pubblicato sull'infezione umana causata da il romanzo del 2019 coronavirus (2019-nCoV) potrebbe essere identificato.

**Valore aggiunto di questo studio**

Segnaliamo le caratteristiche epidemiologiche, cliniche, di laboratorio e radiologiche, il trattamento e gli esiti clinici di 41 casi confermati in laboratorio infettati con 2019-nCoV.

27 (66%) di 41 pazienti avevano una storia di esposizione diretta al mercato ittico di Huanan, l'età media dei pazienti era di 49 anni (IQR 41 · 0-58 · 0) e 13 (32%) pazienti avevano Malattia Tutti i pazienti presentavano polmonite, un terzo dei pazienti è stato ricoverato in unità di terapia intensiva e sei sono morti, mentre nel plasma di pazienti in condizioni critiche infettati da 2019-nCoV sono state registrate alte concentrazioni di citochine.

**Implicazioni di tutte le prove disponibili**

2019-nCoV ha causato gruppi di polmonite fatale con una presentazione clinica molto simile a SARS-CoV. I pazienti con infezione da 2019-nCoV potrebbero sviluppare una sindrome da distress respiratorio acuto, avere un'alta probabilità di ricovero in terapia intensiva e potrebbe morire. La tempesta di citochine potrebbe essere associata. con gravità della malattia. Ulteriori sforzi dovrebbero essere fatti per conoscere l'intero spettro e la fisiopatologia della nuova malattia.

Il nostro obiettivo è di descrivere le caratteristiche epidemiologiche, cliniche, di laboratorio e radiologiche, il trattamento e gli esiti dei pazienti confermati con infezione 2019-nCoV e di confrontare le caratteristiche cliniche tra pazienti in terapia intensiva (ICU) e pazienti non in terapia intensiva. i risultati dello studio informeranno la comunità globale dell'emergere di questo nuovo coronavirus e delle sue caratteristiche cliniche.

**metodi pazienti**

A seguito dei casi di polmonite di causa sconosciuta segnalati a Wuhan e considerando la storia condivisa dell'esposizione al mercato ittico di Huanan tra i pazienti, il 31 dicembre 2019 è stato rilasciato un allarme epidemiologico dall'autorità sanitaria locale e il mercato è stato chiuso il 1 gennaio, 2020. Nel frattempo, 59 casi sospetti con febbre e tosse secca sono stati trasferiti in un ospedale designato a partire dal 31 dicembre 2019. Un gruppo di esperti di medici, epidemiologi, virologi e funzionari governativi è stato presto formato dopo l'allerta.

Poiché la causa era sconosciuta all'inizio di queste infezioni emergenti, la diagnosi di polmonite di causa sconosciuta a Wuhan si basava sulle caratteristiche cliniche, sull'imaging del torace e sull'esclusione dei comuni patogeni batterici e virali che causano la polmonite. precauzioni per via aerea nell'ospedale designato, Jin Yintan Hospital (Wuhan, Cina) e maschere N95 testate per adattamento e precauzioni per via aerea

per la generazione di aerosol sono state adottate procedure Questo studio è stato approvato dalla Commissione Sanitaria Nazionale della Cina e dalla Commissione Etica dell'Ospedale Jin Yin-tan (KY-2020-01.01) La Commissione Etica ha rinunciato al consenso informato scritto dell'ospedale designato per le malattie infettive emergenti.

**procedure**

Centri locali per il controllo e la prevenzione delle malattie hanno raccolto campioni respiratori, di sangue e di feci, quindi li hanno inviati a laboratori autorevoli designati per rilevare l'agente patogeno (NHC Key Laboratory of Systems Biology of Pathogens e Christophe Me'rieux Laboratory, Pechino, Cina). Un nuovo coronavirus, che è stato chiamato 2019-nCoV, è stato quindi isolato dai campioni del tratto respiratorio inferiore e subito dopo è stato sviluppato un test diagnostico per questo virus. « **Dei 59 casi sospetti, 41 pazienti sono stati confermati infetti con 2019-nCoV.** La presenza di 2019-nCoV in campioni respiratori è stata rilevata mediante sequenziamento di nuova generazione o metodi RT-PCR in tempo reale. di CoV sono stati usati e le sequenze erano le **seguenti: primer anteriore 5' - ACTTCTTTTCTTGCTTTCGTGGT-3' ; primer inverso 5' - GCAGCAGTACGCACACAATC-3' ; e la sonda 5' CY5-CTAGTTACACTA' BHQ 1.** Le condizioni per le amplificazioni erano 50 ° C per 15 minuti, 95 ° C per 3 minuti, seguite da 45 cicli di 95 ° C per 15 secondi e 60 ° C per 30 secondi.

Le prime indagini includevano un emocromo completo, un profilo di coagulazione e test biochimici sierici (inclusi funzionalità renale ed epatica, creatina chinasi, lattato deidrogenasi ed elettroliti), campioni respiratori, inclusi tamponi nasali e faringei, liquido di lavaggio broncoalveolare, espettorato o aspirati bronchiali sono stati testati per virus comuni, tra cui influenza, influenza aviaria, virus respiratorio sinciziale, adenovirus, virus parainfluenzale, SARS-CoV e MERS-CoV utilizzando saggi RT-PCR in tempo reale approvati dalla China Food and Drug Administration. Esami periodici di batteri e funghi Inoltre, data l'emergenza dei casi di polmonite 2019-nCoV durante la stagione influenzale, sono stati somministrati empiricamente antibiotici (per via orale e endovenosa) e osel tamivir (per via orale 75 mg due volte al giorno). Terapia con corticosteroidi

(metilprednisolone 40-120 mg al giorno) è stato somministrato come regime combinato se la polmonite grave acquisita in comunità è stata diagnosticata da \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_ Ospedale designato Il supporto dell'ossigeno (ad es. Cannula nasale e ventilazione meccanica invasiva) è stato somministrato ai pazienti in base alla gravità dell'ipossiemia. Sono stati effettuati test ripetuti per 2019-nCoV in pazienti confermati con infezione 2019-nCoV per mostrare la clearance virale prima della dimissione dall'ospedale o l'interruzione dell'isolamento.

**Raccolta dei dati**

Abbiamo esaminato le cartelle cliniche, i registri degli infermieri, i risultati di laboratorio e le radiografie del torace per tutti i pazienti con infezione del laboratorio 2019-nCoV segnalati dall'autorità sanitaria locale. I dati di ammissione di questi pazienti erano dal 16 dicembre 2019 al 2 gennaio, 2020. Caratteristiche epidemiologiche, cliniche, di laboratorio e radiologiche e dati sul trattamento e sugli esiti sono stati ottenuti con moduli di raccolta dati standardizzati (modulo di registrazione del caso modificato per la caratterizzazione clinica di infezione respiratoria acuta grave condivisa dall'OMS e dal Consorzio internazionale delle infezioni respiratorie acute ed emergenti)

dall'elettronica

cartelle cliniche Due ricercatori hanno anche esaminato in modo indipendente i moduli di raccolta dati per ricontrollare i dati raccolti. Per accertare i dati epidemiologici e dei sintomi, che non erano disponibili presso il medico elettronico

record, \_\_\_\_\_ i ricercatori anche direttamente

comunicato con i pazienti o le loro famiglie per accertare i dati epidemiologici e dei sintomi.

**Misurazione di citochine e chemochine**

Per caratterizzare l'effetto del coronavirus sulla produzione di citochine o chemochine nella fase acuta della malattia, citochine plasmatiche e chemochine (IL1B, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8 (noto anche come CXCL8), IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL15, IL17A, Eotaxin (noto anche come CCL11), FGF2 di base, GCSF (CSF3), GMCSF (CSF2), IFN $\gamma$ , IP10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP1A (CCL3), MIP1B (CCL4), PDGFB, RANTES (CCL5), TNF $\alpha$  e VEGFA sono stati misurati utilizzando il pannello dei test 27-Plex standard delle citochine umane e il sistema Bio-Plex 200 (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) per tutti i pazienti secondo il produttore istruzioni. I campioni di plasma di quattro adulti sani sono stati usati come controlli per il confronto incrociato. Il tempo mediano dal trasferimento in un ospedale designato alla raccolta del campione di sangue è stato di 4 giorni (IQR 2-5).

**Rilevazione di coronavirus nel plasma**

Ogni campione di plasma da 80  $\mu$ L dei pazienti e dei contatti è stato aggiunto in 240  $\mu$ L di Trizol LS (10296028; Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA) nel laboratorio di livello di biosicurezza 3. L'RNA totale è stato estratto dal kit Miniprep RNA Direct-zol (R2050; ricerca Zymo, Irvine, CA, USA) secondo le istruzioni del produttore e

Sono stati ottenuti 50  $\mu$ L di eluizione per ciascun campione 5  $\mu$ L di RNA sono stati utilizzati per RT-PCR in tempo reale, che ha \_\_\_\_\_ **NP gene che utilizza il reagente RT-PCR One-Step AgPath-ID (AM1005;** Thermo Fisher Scientific) La concentrazione finale della miscela di reazione dei primer era di 500 nM e la sonda era di 200 nM. La RT-PCR in tempo reale è stata formata utilizzando le seguenti condizioni : 50 ° C per 15 minuti e 95 ° C per 3 minuti, 50 cicli di amplificazione a 95 ° C per 10 se 60 ° C per 45 secondi Poiché non abbiamo eseguito test per rilevare virus infettivi nel sangue, abbiamo evitato il termine viremia e utilizzato invece RNAemia. L'RNAemia è stato definito come un risultato positivo per RT-PCR in tempo reale nel campione di plasma.

Per il Consorzio internazionale per gravi infezioni respiratorie acute ed emergenti - OMS, modulo per la registrazione di casi gravi di infezioni respiratorie acute vedi <https://isaric.tghn.org/protocols/> strumenti di dati-infezione grave-acuta-respiratoria /

**definizioni**

La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e lo shock sono stati definiti in base alla guida intermedia dell'OMS

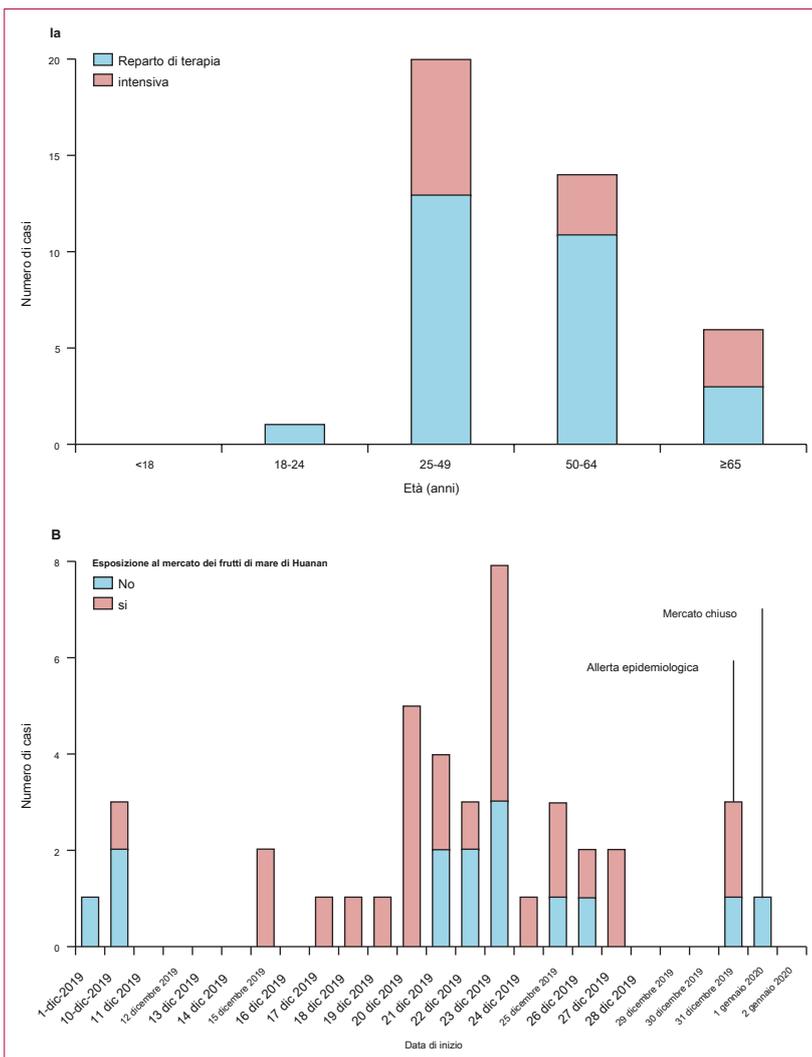


Figura 1: Data di insorgenza della malattia e distribuzione per età dei pazienti con infezione 2019-nCoV confermata in laboratorio

(A) Numero di ricoveri ospedalieri per fascia d'età (B) Distribuzione della data di inizio dei sintomi per casi confermati in laboratorio L'autorità sanitaria locale di Wuhan ha emesso un allarme epidemiologico il 30 dicembre 2019 e ha chiuso il mercato del pesce di Huanan 2 giorni dopo.

	Tutti i pazienti (n = 41)	Cure ICU (n = 13)	Nessuna cura in terapia intensiva (n=28)	
<b>caratteristiche</b>				
Età, anni	49 · 0 (41 · 0–58 · 0)	49 · 0 (41 · 0–61 · 0)	49 · 0 (41 · 0–57 · 5)	0 · 60
Sesso	..	..	..	0 · 24
maschi	30 (73%)	11 (85%)	19 (68%)	..
donne	11 (27%)	2 (15%)	9 (32%)	..
Esposizione al mercato dei frutti di mare di Huanan	27 (66%)	9 (69%)	18 (64%)	0 · 75
Fumo attuale	3 (7%)	0	3 (11%)	0 · 31
Qualsiasi comorbidità	13 (32%)	5 (38%)	8 (29%)	0 · 53
diabete	8 (20%)	1 (8%)	7 (25%)	0 · 16
ipertensione	6 (15%)	2 (15%)	4 (14%)	0 · 93
Malattie cardiovascolari	6 (15%)	3 (23%)	3 (11%)	0 · 32
Malattia polmonare ostruttiva cronica	1 (2%)	1 (8%)	0	0 · 14
malignità	1 (2%)	0	1 (4%)	0 · 49
Malattia epatica cronica	1 (2%)	0	1 (4%)	0 · 68
<b>Segni e sintomi</b>				
febbre	40 (98%)	13 (100%)	27 (96%)	0 · 68
Massima temperatura, ° C	..	..	..	0 · 037
<37 · 3	1 (2%)	0	1 (4%)	..
37 · 3–38 · 0	8 (20%)	3 (23%)	5 (18%)	..
38 · 1–39 · 0	18 (44%)	7 (54%)	11 (39%)	..
> 39 · 0	14 (34%)	3 (23%)	11 (39%)	..
tosse	31 (76%)	11 (85%)	20 (71%)	0 · 35
Mialgia o affaticamento	18 (44%)	7 (54%)	11 (39%)	0 · 38
Produzione di espettorato	11/39 (28%)	5 (38%)	6/26 (23%)	0 · 32
mal di testa	3/38 (8%)	0	3/25 (12%)	0 · 10
emottisi	2/39 (5%)	1 (8%)	1/26 (4%)	0 · 46
diarrea	1/38 (3%)	0	1/25 (4%)	0 · 66
dispnea	22/40 (55%)	12 (92%)	27/10 (37%)	0 · 0010
Giorni dall'esordio della malattia alla dispnea	8 · 0 (5 · 0–13 · 0)	8 · 0 (6 · 0–17 · 0)	6 · 5 (2 · 0–10 · 0)	0 · 22
Giorni dalla prima ammissione al trasferimento	5 · 0 (1 · 0–8 · 0)	8 · 0 (5 · 0–14 · 0)	1 · 0 (1 · 0–6 · 5)	0 · 0023
Pressione sistolica, mm Hg	125 · 0 (119 · 0–135 · 0)	145 · 0 (123 · 0–167 · 0)	122 · 0 (118 · 5–129 · 5)	0,018
Frequenza respiratoria	12 (29%)	8 (62%)	4 (14%)	0 · 0023
>24 respiri al min				

I dati sono mediani (IQR), n (%) o n / N (%), dove N è il numero totale di pazienti con dati disponibili. I valori di P che confrontano l'assistenza in terapia intensiva e nessuna terapia in terapia intensiva provengono da  $\chi^2$  test, test esatto di Fisher, o test Mann-Whitney U. 2019-nCoV = romanzo coronavirus 2019; ICU = unità di terapia intensiva.

**Tabella 1: Dati demografici e caratteristiche di base dei pazienti infetti da 2019-nCoV**

per il nuovo coronavirus. <sup>15</sup> L'ipossiemia è stata definita come tensione arteriosa dell'ossigeno (PaO<sub>2</sub>) rispetto alla frazione inspiratoria dell'ossigeno (FIO<sub>2</sub>) inferiore a 300 mm Hg. <sup>16</sup> Il danno renale acuto è stato identificato e classificato sulla base del più alto livello sierico di creatinina o dei criteri di produzione di urina in base alla malattia renale migliorando la classificazione globale degli esiti. <sup>16</sup>

Infezione secondaria è stata diagnosticata se i pazienti presentavano sintomi clinici o segni di polmonite nosocomiale o batteriemia ed è stata combinata con una coltura positiva di un nuovo patogeno proveniente da un campione del tratto respiratorio inferiore (incluso espettorato, aspirati transtracheali o liquido di lavaggio broncoalveolare o da campioni di sangue prelevati ≥48 h

dopo l'ammissione). <sup>17</sup> Il danno cardiaco ha seguito la definizione utilizzata nel nostro precedente studio su pazienti H7N9. <sup>18</sup> In breve, è stato diagnosticato un danno cardiaco se i livelli sierici di biomarcatori cardiaci (ad es. Troponina I) erano superiori al limite di riferimento superiore del 99 ° percentile o se sono state mostrate nuove anomalie nell'elettrocardiografia e nell'ecocardiografia.

**Analisi statistica**

Le variabili continue sono state espresse come mediane (IQR) e confrontate con il test U di Mann-Whitney; le variabili categoriche sono state espresse come numero (%) e confrontate con  $\chi^2$  test o test esatto di Fisher tra terapia intensiva e nessun gruppo di terapia intensiva. descrivono le concentrazioni plasmatiche di citochine e chemochine. Una  $\alpha$  bilaterale inferiore a 0,05 è stata considerata statisticamente significativa e le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SAS, versione 9.4, se non diversamente indicato.

**Ruolo della fonte di finanziamento**

Il finanziatore dello studio non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella stesura del rapporto. Gli autori corrispondenti avevano pieno accesso a tutti i dati dello studio e avevano la responsabilità finale della decisione di presentare pubblicazione.

**risultati**

Entro il 2 gennaio 2020, 41 pazienti ricoverati in ospedale sono stati identificati come infezione 2019-nCoV confermata in laboratorio a Wuhan. 20 [49%] dei pazienti con infezione da 2019-nCoV avevano un'età compresa tra 25 e 49 anni e 14 (34%) avevano un'età compresa tra 50 e 64 anni (figura 1A). L'età media dei pazienti era di 49 · 0 anni (IQR 41 · 0–58 · 0; tabella 1). Nella nostra coorte dei primi 41 pazienti a partire dal 2 gennaio, no bambini o adolescenti sono stati infettati. Di 41 pazienti, 13 (32%) sono stati ricoverati in terapia intensiva perché avevano bisogno di cannule nasali ad alto flusso o misure di supporto di ossigeno di livello superiore per correggere l'ipossiemia. La maggior parte dei pazienti infetti erano uomini (30 [73%]); meno della metà presentava patologie di base (13 [32%]), tra cui diabete (otto [20%]), ipertensione (sei [15%]) e malattie cardiovascolari (sei [15%]). 27 (66%) pazienti avevano un'esposizione diretta al mercato ittico di Huanan (figura 1B) L'esposizione al mercato era simile tra i pazienti con cure in terapia intensiva (nove [69%]) e quelli con cure non in terapia intensiva (18 [64%]). La data di inizio del sintomo della prima il paziente identificato era il 1 ° dicembre 2019. Nessuno dei suoi familiari ha sviluppato febbre o sintomi respiratori. Non è stato trovato alcun legame epidemiologico tra il primo paziente e casi successivi. Il primo caso fatale, che ha avuto un'esposizione continua al mercato, è stato ricoverato in ospedale a causa di una storia di 7 giorni di febbre, tosse e dispnea. 5 giorni dopo l'insorgenza della malattia, sua moglie, una donna di 53 anni che non aveva una storia nota di esposizione al mercato, presentava anche polmonite ed era ricoverata in ospedale a il reparto di isolamento. I sintomi più comuni all'inizio della malattia erano febbre (40 [98%] su 41 pazienti), tosse (31 [76%]) e mialgia o affaticamento (18 [44%]); sintomi meno comuni

erano produzione di espettorato (11 [28%] di 39), mal di testa (tre [8%] di 38), emottisi (due [5%] di 39) e diarrea (un [3%] di 38; tabella 1). Più della metà dei pazienti (22 [55%] su 40) ha sviluppato dispnea. La durata mediana dall'insorgenza della malattia alla dispnea è stata di 8 · 0 giorni (IQR 5 · 0–13 · 0). Il tempo mediano dall'esordio dei sintomi al primo ricovero in ospedale è stato di 7 giorni su 0 (4 · 0–8 · 0), la mancanza di respiro è stata di 8 giorni su 0 (5 · 0–13 · 0), su ARDS di 9 giorni su 0 (8 · 0–14 · 0), alla ventilazione meccanica erano 10 · 5 giorni (7 · 0–14 · 0) e l'ammissione in terapia intensiva era di 10 · 5 giorni (8 · 0–17 · 0; figura 2).

L'emocromo dei pazienti al momento del ricovero ha mostrato leucopenia (conta dei globuli bianchi inferiore a  $4 \times 10^9 / L$ ; dieci [25%] su 40 pazienti) e linfopenia (conta dei linfociti  $<1 \cdot 0 \times 10^9 / L$ ; 26 [63%] pazienti; tabella 2) Il tempo di protrombina e il livello di D-dimero all'ammissione erano più alti nei pazienti in terapia intensiva (tempo di protrombina mediana 12 · 2 s [IQR 11 · 2–13 · 4]; livello di D-dimero mediano 2 · 4 mg / L [0 · 6–14 · 4]) rispetto ai pazienti non in terapia intensiva (tempo mediano di protrombina 10 · 7 s [9 · 8–12 · 1],  $p = 0 \cdot 012$ ; livello mediano del D-dimero 0 · 5 mg / L [0 · 3–0 · 8],  $p = 0 \cdot 0042$ ). I livelli di aspartato amino transferasi sono aumentati in 15 (37%) di 41 pazienti, inclusi otto (62%) di 13 pazienti in terapia intensiva e sette (25%) di 28 pazienti non in terapia intensiva. La troponina I ipersensibile (hs-cTnI) è stata aumentata sostanzialmente in cinque pazienti, in cui è stata fatta la diagnosi di danno cardiaco correlato al virus.

La maggior parte dei pazienti presentava livelli sierici normali di procalcitonina al momento del ricovero (procalcitonina  $<0 \cdot 1 \text{ ng / mL}$ ; 27 pazienti [69%]; tabella 2). Quattro pazienti in terapia intensiva hanno sviluppato infezioni secondarie. Tre dei quattro pazienti con infezione secondaria avevano procalcitonina maggiore di 0,5 ng / mL (0,69 ng / mL, 1,46 ng / mL e 6,48 ng / mL).

Al momento del ricovero, sono state rilevate anomalie nelle immagini CT del torace tra tutti i pazienti. Dei 41 pazienti, 40 (98%) avevano un coinvolgimento bilaterale (tabella 2). I risultati tipici delle immagini CT del torace di pazienti in terapia intensiva in fase di ricovero erano lobulari multipli bilaterali e sub aree di consolidamento (figura 3A) I risultati rappresentativi della TC toracica dei pazienti non in terapia intensiva hanno mostrato opacità bilaterale del vetro smerigliato e aree mentali secondarie di consolidamento (figura 3B). Le immagini successive della TC del torace hanno mostrato opacità bilaterale del vetro smerigliato, mentre il consolidamento era stato risolto (figura 3C).

Le concentrazioni plasmatiche iniziali di IL1B, IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF di base, GCSF, GMCSF, IFN $\gamma$ , IP10, MCP1, MIP1A, MIP1B, PDGF, TNF $\alpha$  e VEGF erano più elevate nei pazienti in terapia intensiva e nei pazienti non in terapia intensiva rispetto a negli adulti sani (appendice pagg. 6-7). I livelli plasmatici di IL5, IL12p70, IL15, Eotaxin e RANTES erano simili tra adulti sani e pazienti con infezione da 2019-nCoV. Ulteriore confronto tra pazienti in terapia intensiva e pazienti non in terapia intensiva ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche di IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF $\alpha$  erano più elevati nei pazienti in terapia intensiva rispetto ai pazienti non in terapia intensiva.

Tutti i pazienti presentavano polmonite: complicanze comuni includevano ARDS (12 [29%] su 41 pazienti), seguito da

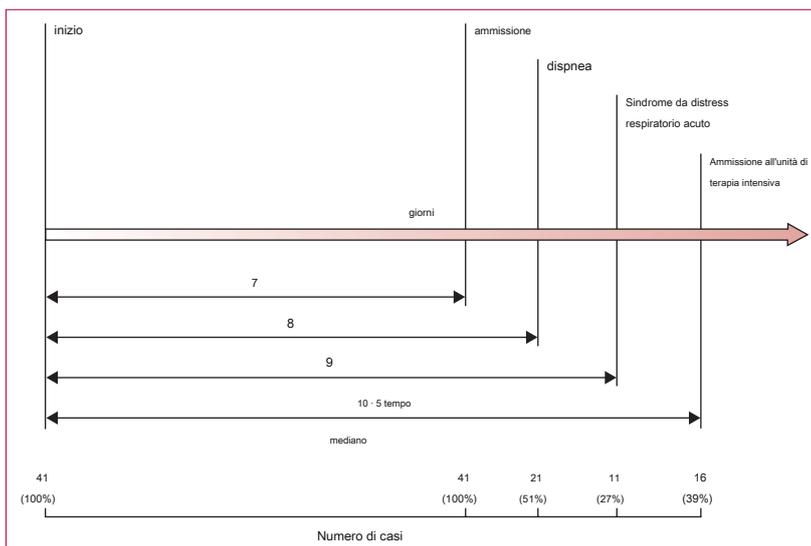


Figura 2: Cronologia dei casi 2019-nCoV dopo l'insorgenza della malattia

RNAemia (sei [15%] pazienti), trauma cardiaco acuto (cinque [12%] pazienti) e infezione secondaria (quattro [10%] pazienti; tabella 3). In quattro (10%) pazienti era richiesta una ventilazione meccanica invasiva, con due di essi (5%) presentava ipossiemia refrattaria e riceveva ossigenazione extracorporea della membrana come terapia di salvataggio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento antibiotico empirico e 38 (93%) pazienti hanno ricevuto terapia antivirale (osel tamivir). Inoltre, nove (22%) ai pazienti sono stati somministrati corticosteroidi sistematici. Un confronto delle caratteristiche cliniche tra i pazienti che hanno ricevuto e non hanno ricevuto corticosteroidi sistematici è riportato nell'appendice (pagine 1–5). Al 22 gennaio 2020, 28 (68%) di 41 pazienti erano stati congedati e sei (15%) pazienti sono deceduti. L'idoneità alla dimissione si basava sull'abbattimento della febbre per almeno 10 giorni, con miglioramento delle prove radiografiche del torace e della clearance virale nei campioni respiratori dal tratto respiratorio superiore.

**discussione**

Segnaliamo qui una coorte di 41 pazienti con infezione confermata da Laborator 2019-nCoV. I pazienti avevano una polmonite grave, a volte fatale, e sono stati ricoverati nell'ospedale designato a Wuhan, in Cina, entro il 2 gennaio 2020. Le presentazioni cliniche assomigliano molto a SARS-CoV. con malattia grave ha sviluppato ARDS e ha richiesto il ricovero in terapia intensiva e l'ossigenoterapia. Il tempo tra il ricovero in ospedale e l'ARDS è stato di soli 2 giorni. In questa fase, il tasso di mortalità è alto per 2019-nCoV, perché sei (15%) su 41 pazienti in questa coorte morì.

Il numero di decessi è in rapido aumento. A partire dal 24 gennaio 2020, in Cina sono stati riportati 835 casi confermati dal laboratorio 2019-nCoV, con 25 casi fatali. Sono stati resi noti casi di casi esportati in molte province della Cina e in altre paesi;

[vedere online per l'appendice](#)

	Tutti i pazienti (n = 41)	Cure ICU (n = 13)	Nessuna cura in terapia intensiva (n = 28)	valore p
Conta dei globuli bianchi, × 10 <sup>9</sup> per L	6 · 2 (4 · 1-10 · 5)	11 · 3 (5 · 8-12 · 1)	5 · 7 (3 · 1-7 · 6)	0 · 011
<4	10/40 (25%)	1/13 (8%)	9/27 (33%)	0 · 041
4-10	18/40 (45%)	5/13 (38%)	13/27 (48%)	..
> 10	12/40 (30%)	7/13 (54%)	5/27 (19%)	..
Conta dei neutrofili, × 10 <sup>9</sup> per L	5 · 0 (3 · 3-8 · 9)	10 · 6 (5 · 0-11 · 8)	4 · 4 (2 · 0-6 · 1)	0 · 00069
Conteggio dei linfociti, × 10 <sup>9</sup> per L	0 · 8 (0 · 6-1 · 1)	0 · 4 (0 · 2-0 · 8)	1 · 0 (0 · 7-1 · 1)	0 · 0041
<1 · 0	26/41 (63%)	11/13 (85%)	15/28 (54%)	0 · 045
≥1 · 0	15/41 (37%)	2/13 (15%)	13/28 (46%)	..
Emoglobina, g / L	126 · 0 (118 · 0-140 · 0)	122 · 0 (111 · 0-128 · 0)	130 · 5 (120 · 0-140 · 0)	0 · 20
Conta piastrinica, × 10 <sup>9</sup> per L	164 · 5 (131 · 5-263 · 0)	196 · 0 (165 · 0-263 · 0)	149 · 0 (131 · 0-263 · 0)	0 · 45
<100	2/40 (5%)	1/13 (8%)	1/27 (4%)	0 · 45
≥100	38/40 (95%)	12/13 (92%)	26/27 (96%)	..
Tempo di protrombina, s	11 · 1 (10 · 1-12 · 4)	12 · 2 (11 · 2-13 · 4)	10 · 7 (9 · 8-12 · 1)	0 · 012
Tempo di tromboplastina parziale attivata, s	27 · 0 (24 · 2-34 · 1)	26 · 2 (22 · 5-33 · 9)	27 · 7 (24 · 8-34 · 1)	0 · 57
D-dimero, mg / L	0 · 5 (0 · 3-1 · 3)	2 · 4 (0 · 6 · 14 · 4)	0 · 5 (0 · 3-0 · 8)	0 · 0042
Albumina, g / L	31 · 4 (28 · 9-36 · 0)	27 · 9 (26 · 3-30 · 9)	34 · 7 (30 · 2-36 · 5)	0 · 00066
Alanina aminotransferasi, U / L	32 · 0 (21 · 0-50 · 0)	49 · 0 (29 · 0-115 · 0)	27 · 0 (19 · 5-40 · 0)	0 · 038
Aspartato aminotransferasi, U / L	34 · 0 (26 · 0-48 · 0)	44 · 0 (30 · 0-70 · 0)	34 · 0 (24 · 0-40 · 5)	0 · 10
≤40	26/41 (63%)	5/13 (38%)	21/28 (75%)	0 · 025
> 40	15/41 (37%)	8/13 (62%)	7/28 (25%)	..
Bilirubina totale, mmol / L	11 · 7 (9 · 5-13 · 9)	14 · 0 (11 · 9-32 · 9)	10 · 8 (9 · 4-12 · 3)	0 · 011
Potassio, mmol / L	4 · 2 (3 · 8-4 · 8)	4 · 6 (4 · 0-5 · 0)	4 · 1 (3 · 8-4 · 6)	0 · 27
Sodio, mmol / L	139 · 0 (137 · 0-140 · 0)	138 · 0 (137 · 0-139 · 0)	139 · 0 (137 · 5-140 · 5)	0 · 26
Creatinina, μmol / L	74 · 2 (57 · 5-85 · 7)	79 · 0 (53 · 1-92 · 7)	73 · 3 (57 · 5-84 · 7)	0 · 84
≤133	37/41 (90%)	11/13 (85%)	26/28 (93%)	0 · 42
> 133	4/41 (10%)	2/13 (15%)	2/28 (7%)	..
Creatina chinasi, U / L	132 · 5 (62 · 0-219 · 0)	132 · 0 (82 · 0-493 · 0)	133 · 0 (61 · 0-189 · 0)	0 · 31
≤185	27/40 (68%)	7/13 (54%)	20/27 (74%)	0 · 21
> 185	13/40 (33%)	6/13 (46%)	7/27 (26%)	..
Lattato deidrogenasi, U / L	286 · 0 (242 · 0-408 · 0)	400 · 0 (323 · 0-578 · 0)	281 · 0 (233 · 0-357 · 0)	0 · 0044
≤245	11/40 (28%)	1/13 (8%)	27/10 (37%)	0 · 036
> 245	29/40 (73%)	12/13 (92%)	17/27 (63%)	..
Troponina I ipersensibile I, pg / mL	3 · 4 (1 · 1-9 · 1)	3 · 3 (3 · 0-163 · 0)	3 · 5 (0 · 7-5 · 4)	0 · 075
> 28 (99o percentile)	5/41 (12%)	4/13 (31%)	1/28 (4%)	0 · 017
Procalcitonina, ng / mL	0 · 1 (0 · 1-0 · 1)	0 · 1 (0 · 1-0 · 4)	0 · 1 (0 · 1-0 · 1)	0 · 031
<0 · 1	27/39 (69%)	6/12 (50%)	21/27 (78%)	0 · 029
Da ≥0 · 1 a <0 · 25	7/39 (18%)	3/12 (25%)	4/27 (15%)	..
Da ≥0 · 25 a <0 · 5	2/39 (5%)	0/12	2/27 (7%)	..
≥0 · 5	3/39 (8%)	3/12 (25%) *	0/27	..
Coinvolgimento bilaterale delle radiografie del torace	40/41 (98%)	13/13 (100%)	27/28 (96%)	0 · 68
Soglia del ciclo del tratto respiratorio	32 · 2 (31 · 0-34 · 5)	31 · 1 (30 · 0-33 · 5)	32 · 2 (31 · 1-34 · 7)	0 · 39

I dati sono mediani (IQR) o n / N (%), dove N è il numero totale di pazienti con dati disponibili. I valori di P che confrontano le cure in terapia intensiva e nessuna terapia in terapia intensiva provengono da \*, il test esatto di Fisher o il test U di Mann-Whitney. 2019-nCoV = romanzo coronavirus 2019-ICU = unità di terapia intensiva. \* Infezione secondaria tipica complicata durante il primo ricovero.

**Tabella 2: Risultati di laboratorio di pazienti infetti da 2019-nCoV al momento del ricovero in ospedale**

Anche alcuni operatori sanitari sono stati infettati a Wuhan. Nel loro insieme, le prove finora indicano la trasmissione umana per 2019-nCoV. Temiamo che 2019-nCoV avrebbe potuto acquisire la **capacità di un'efficace trasmissione umana.** « Si consiglia vivamente di adottare precauzioni aerotrasportate, come un respiratore N95 testato per adattamento e altri dispositivi di protezione individuale

prevenire un'ulteriore diffusione della malattia negli ambienti sanitari che si prendono cura dei pazienti infetti da 2019-nCoV, l'insorgenza di febbre e sintomi respiratori deve essere attentamente monitorata tra gli operatori sanitari. Il test degli esemplari respiratori deve essere eseguito immediatamente dopo la diagnosi si sospetta che gli anticorpi sierici debbano essere testati tra gli operatori sanitari

prima e dopo la loro esposizione a 2019-nCoV per l'identificazione di infezioni tomatiche asintiche.

Sono state osservate somiglianze di caratteristiche cliniche tra 2019-nCoV e precedenti infezioni da betacoronavirus. In questa coorte, la maggior parte dei pazienti presentava febbre, tosse secca, dispnea e opacità bilaterali del vetro smerigliato nelle scansioni TC toraciche. una certa somiglianza con le infezioni SARS-CoV e MERS-CoV.<sup>20,21</sup> Tuttavia, pochi pazienti con infezione 2019-nCoV presentavano segni e sintomi del tratto respiratorio superiore prominenti (ad es. Rinorrea, starnuti o mal di gola), indicando che le cellule bersaglio potevano trovarsi nelle vie aeree inferiori. Inoltre, i pazienti 2019-nCoV si sviluppavano raramente segni e sintomi intestinali (ad es. diarrea), mentre circa il 20-25% dei pazienti con infezione da MERS-CoV o SARS-CoV presentava diarrea.<sup>22</sup> I campioni fecali e di urina devono essere testati per escludere una potenziale via alternativa di trasmissione sconosciuta in questa fase. La fisiopatologia della patogenicità insolitamente alta per SARS-CoV o MERS-CoV non è stata completamente compresa. I primi studi hanno dimostrato che un aumento delle quantità di Le citochine proinfiammatorie nel siero (ad es. IL1B, IL6, IL12, IFN $\gamma$ , IP10 e MCP1) sono state associate a infiammazione polmonare e danno polmonare esteso nei pazienti con SARS.<sup>22</sup> È stato anche riferito che l'infezione da MERS-CoV induce un aumento delle concentrazioni di citochine proinfiammatorie (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL15 e IL17).<sup>23</sup> Abbiamo notato che i pazienti con infezione da 2019-nCoV presentavano anche elevate quantità di IL1B, IFN $\gamma$ , IP10 e MCP1, probabilmente portando a risposte cellulari T-helper-1 (Th1) attivate. Inoltre, i pazienti che richiedevano l'ammissione in ICU avevano concentrazioni più elevate di GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF $\alpha$  rispetto a quelli che non richiedevano l'ammissione in terapia intensiva, suggerendo che la tempesta di citochine era associata alla gravità della malattia. Tuttavia, l'infezione 2019-nCoV ha anche avviato una maggiore secrezione di citochine T-helper-2 (Th2) (ad esempio, IL4 e IL10) che sopprimono l'infiammazione, che differisce dall'infezione SARS-CoV.<sup>24</sup> Ulteriori studi sono necessari per caratterizzare le risposte Th1 e Th2 nell'infezione 2019-nCoV e per chiarire la patogenesi. Gli studi di autopsia o biopsia sarebbero la chiave per comprendere la malattia.

In considerazione dell'elevata quantità di citochine indotte da SARS-CoV,<sup>22,24</sup> MERS-CoV,<sup>25,26</sup> e le infezioni 2019-nCoV, i corticosteroidi sono stati usati frequentemente per il trattamento di pazienti con malattie gravi, per possibili benefici riducendo il danno polmonare indotto da infiammazione. Tuttavia, le prove attuali in pazienti con SARS e MERS

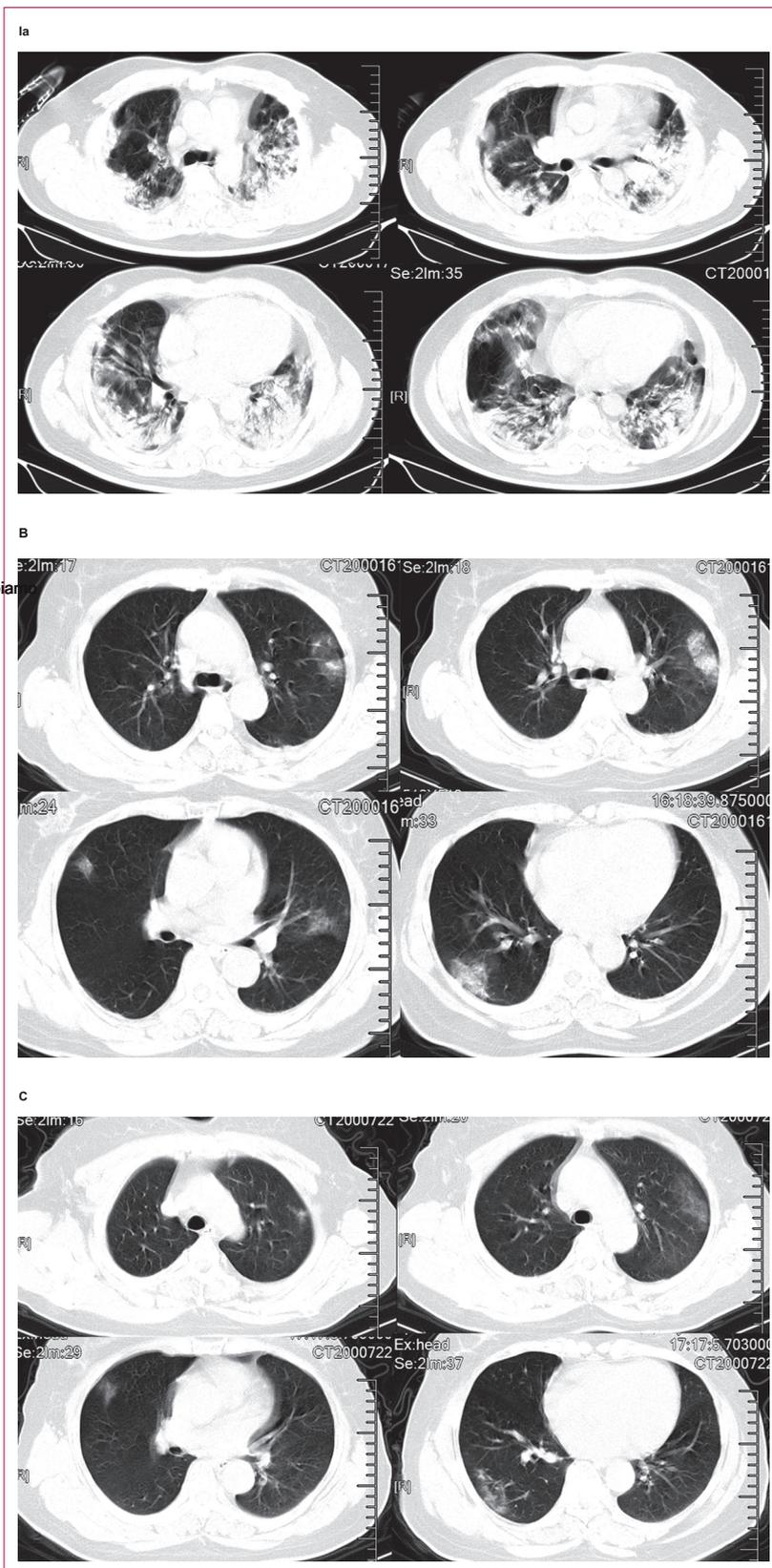


Figura 3: Immagini TC toraciche

(A) Immagini TC toraciche trasversali da un uomo di 40 anni che mostrano aree lobulari multiple e bilaterali di consolidamento il giorno 15 dopo l'insorgenza dei sintomi. Immagini TC toraciche trasversali da una donna di 53 anni che mostrano opacità bilaterale del vetro smerigliato e aree di consolidamento sottosegmentali il giorno 8 dopo l'insorgenza dei sintomi (B) e l'opacità bilaterale del vetro smerigliato il giorno 12

dopo l'insorgenza dei sintomi (C).

	Tutti i pazienti (n = 41)	Cure ICU (n = 13)	Nessun valore di cura ICU (n = 28) p	
Durata dall'insorgenza della malattia alla prima ammissione	7 · 0 (4 · 0-8 · 0)	7 · 0 (4 · 0-8 · 0)	7 · 0 (4 · 0-8 · 5)	0 · 87
<b>complicazioni</b>				
Sindrome da distress respiratorio acuto	12 (29%)	11 (85%)	1 (4%)	<0 · 0001
RNAemia	6 (15%)	2 (15%)	4 (14%)	0 · 93
Soglia del ciclo di RNAemia	35 · 1 (34 · 7-35 · 1)	35 · 1 (35 · 1-35 · 1)	34 · 8 (34 · 1-35 · 4)	0 · 35
Lesione cardiaca acuta *	5 (12%)	4 (31%)	1 (4%)	0 · 017
Lesione renale acuta	3 (7%)	3 (23%)	0	0 · 027
Infezione secondaria	4 (10%)	4 (31%)	0	0 · 0014
shock	3 (7%)	3 (23%)	0	0 · 027
<b>trattamento</b>				
Terapia antivirale	38 (93%)	12 (92%)	26 (93%)	0 · 46
Terapia antibiotica	41 (100%)	13 (100%)	28 (100%)	NA
Uso di corticosteroidi	9 (22%)	6 (46%)	3 (11%)	0 · 013
Terapia sostitutiva renale continua	3 (7%)	3 (23%)	0	0 · 027
<b>Supporto dell'ossigeno</b>				
Cannula nasale	27 (66%)	1 (8%)	26 (93%)	..
Ventilazione non invasiva o cannula nasale ad alto flusso	10 (24%)	8 (62%)	2 (7%)	..
Ventilazione meccanica invasiva	2 (5%)	2 (15%)	0	..
Ventilazione meccanica invasiva ed ECMO	2 (5%)	2 (15%)	0	..
<b>prognosi</b>				
ricovero	7 (17%)	1 (8%)	6 (21%)	..
scarico	28 (68%)	7 (54%)	21 (75%)	..
morte	6 (15%)	5 (38%)	1 (4%)	..

I dati sono mediani (IQR) o n (%). I valori di P stanno confrontando la terapia intensiva e nessuna terapia intensiva. 2019-nCoV = 2019 nuovo coronavirus. ICU = unità di terapia intensiva. NA = non applicabile. ECMO = ossigenazione extracorporea della membrana. \* Definito come livelli ematici di toponina ipersensibile 1 al di sopra del limite di riferimento superiore del 99 ° percentile (> 28 pg / mL) o nuove anomalie mostrate su elettrocardiografia ed ecocardiografia.

**Tabella 3: Trattamenti ed esiti di pazienti infetti da 2019-nCoV**

suggerisce che la somministrazione di corticosteroidi non ha avuto effetti sulla mortalità, ma ha ritardato la clearance virale.<sup>27,28</sup>

Pertanto, i corticosteroidi non devono essere sistematicamente somministrati sistematicamente, secondo la guida intermedia dell'OMS.<sup>30</sup>

Tra la nostra coorte di 41 pazienti confermati in laboratorio con infezione 2019-nCoV, i corticosteroidi sono stati somministrati a pochissimi casi non in terapia intensiva e la dose da bassa a moderata di corticosteroidi è stata somministrata a meno della metà dei pazienti gravemente malati con ARDS. È urgentemente necessario valutare se il trattamento sistemico con corticosteroidi sia benefico o dannoso per i pazienti infetti da 2019-nCoV.

Nessun trattamento antivirale per l'infezione da coronavirus si è dimostrato efficace. In uno studio di controllo storico,<sup>31</sup> la combinazione di lopinavir e ritonavir tra i pazienti con SARS-CoV è stata associata a sostanziali benefici clinici (meno esiti clinici avversi). Arabi e colleghi hanno avviato uno studio controllato con placebo su interferone beta-1b, lopinavir e ritonavir tra i pazienti con infezione da MERS in Arabia Saudita Arabia.<sup>32</sup> Prove precliniche mostrate

la potente efficacia di remdesivir (un profarmaco antivirale ad ampio spettro di nucleotidi) nel trattamento delle infezioni da MERS-CoV e SARS-CoV.<sup>33,34</sup> Poiché 2019-nCoV è un virus emergente, non è stato sviluppato un trattamento efficace per la malattia derivante da questo virus. Poiché la combinazione di lopinavir e ritonavir era già disponibile nell'ospedale designato, è stato rapidamente avviato uno studio randomizzato controllato per valutare l'efficacia e sicurezza dell'uso combinato di lopinavir e ritonavir in pazienti ospedalizzati con infezione 2019-nCoV. Il nostro studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, per la maggior parte dei 41 pazienti, la diagnosi è stata confermata con campioni del tratto respiratorio inferiore e non sono stati ottenuti tamponi nasofaringei accoppiati per studiare la differenza nel tasso di rilevazione dell'RNA virale tra i campioni del tratto respiratorio superiore e inferiore. La rilevazione sierologica non è stata effettuata per cercare aumenti dell'anticorpo 2019-nCoV in 18 pazienti con RNA virale non rilevabile. In secondo luogo, con il numero limitato di casi, è difficile valutare i fattori di rischio dell'ospite per la gravità e la mortalità della malattia con metodi multivariabileadjusted. una serie di pazienti ricoverati in ospedale; la raccolta di dati standardizzati per una coorte più ampia contribuirebbe a definire ulteriormente la presentazione clinica, la storia naturale e i fattori di rischio. Per ottenere un quadro completo sono necessari ulteriori studi in ambito ambulatoriale, di assistenza primaria o di comunità dello spettro di gravità clinica. Allo stesso tempo, la scoperta di test statistici e valori p deve essere interpretata con cautela e i valori p non significativi non escludono necessariamente la differenza tra pazienti in terapia intensiva e pazienti non in terapia intensiva. Terzo, dal momento che il patogeno è stato appena identificato, cinetica della carica virale e titoli anticorpali non disponibili. Infine, il potenziale bias di esposizione nel nostro studio potrebbe spiegare perché in questa coorte non sono stati riportati pazienti pediatrici o adolescenti. Si dovrebbero compiere ulteriori sforzi per rispondere a queste domande in studi futuri. Si ritiene che sia SARS-CoV che MERS-CoV siano originati in pipistrelli e queste infezioni sono state trasmesse direttamente agli esseri umani da civet del mercato a cammelli dromedari, rispettivamente.<sup>35</sup> Una vasta ricerca su SARS-CoV e MERS-CoV ha guidato la scoperta di molti coronavirus simili a SARS e MERS nei pipistrelli Nel 2013, Ge e colleghi<sup>36</sup> ha riportato l'intera sequenza del genoma di un coronavirus simile alla SARS nei pipistrelli con quella capacità di usare ACE2 umano come recettore, avendo quindi potenziali di replicazione nelle cellule umane.<sup>37</sup> 2019-nCoV deve ancora essere studiato a fondo nel caso in cui diventi una minaccia per la salute globale. Test rapidi patogeni affidabili e diagnosi differenziale realizzabile basata sulla descrizione clinica sono cruciali per i clinici nel loro primo contatto con pazienti sospetti. A causa del potenziale pandemico del 2019-nCoV, un'attenta sorveglianza è essenziale per monitorare il suo adattamento futuro dell'ospite, l'evoluzione virale, l'infettività, la trasmissibilità e la patogenicità.

**Hanno contribuito**

BC e JW hanno avuto l'idea e progettato lo studio e hanno avuto pieno accesso a tutti i dati nello studio e si assumono la responsabilità dell'integrità del

dati e l'accuratezza dell'analisi dei dati. YWa, GF, XG, JiXu, HL e BC hanno contribuito alla stesura del rapporto. BC ha contribuito alla revisione critica del rapporto. YWa, GF, XG, JiXu e HL hanno contribuito alla analisi statistica Tutti gli autori hanno contribuito all'acquisizione, all'analisi o all'interpretazione dei dati e hanno rivisto e approvato la versione finale.

**Dichiarazione di interessi**

Tutti gli autori non dichiarano interessi in conflitto.

**Condivisione dei dati**

I dati che supportano i risultati di questo studio sono disponibili dall'autore corrispondente su ragionevole richiesta. I dati dei partecipanti senza nomi e identificatori saranno resi disponibili dopo l'approvazione dell'autore corrispondente e della National Health Commission. Dopo la pubblicazione dei risultati dello studio, i dati saranno disponibile per altri da richiedere. Il team di ricerca fornirà un indirizzo e-mail per la comunicazione una volta che i dati saranno condivisi con altri. La proposta con una descrizione dettagliata degli obiettivi di studio e un piano di analisi statistica sarà necessaria per la valutazione della ragionevolezza da richiedere i nostri dati. L'autore corrispondente e la National Health Commission prenderanno una decisione sulla base di questi materiali. Durante il processo potrebbero essere richiesti anche materiali aggiuntivi.

**Ringraziamenti**

Questo lavoro è finanziato dal Progetto speciale per l'emergenza del Ministero della scienza e della tecnologia (2020YFC0841300) Fondo per l'innovazione per le scienze mediche dell'Accademia cinese delle scienze mediche (CAMS) (CIFMS 2018-I2M-1-003), una sovvenzione scientifica nazionale per illustri Young Scholars (81425001 / H0104), il National Key Research and Development Program of China (2018YFC1200102), The Beijing Science and Technology Project (Z19110700660000), CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-014) e National Mega -progetti per le malattie infettive in Cina (2017ZX10103004 e 2018ZX10305409). Riconosciamo tutti gli operatori sanitari coinvolti nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti a Wuhan; ringraziamo la Commissione nazionale cinese per la salute per il coordinamento della raccolta di dati per i pazienti con infezione 2019-nCoV; ringraziamo l'OMS e il Consorzio internazionale per le infezioni respiratorie acute acute (ISARIC) per aver condiviso pubblicamente i modelli di raccolta dati sul sito Web e ringraziamo il Prof Ch it Wang e il Prof George F Gao per assistenza nella progettazione dello studio e nell'interpretazione dei risultati.

**riferimenti**

1 Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, ed. *Virologia clinica*, 4a edizione Washington: ASM Press, 2016.

2 Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. Un nuovo coronavirus associato a sindrome respiratoria acuta grave. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1953-1966.

3 Kuiken T, Fouchier RAM, Schutten M e altri appena scoperti coronavirus come causa primaria di grave sindrome respiratoria acuta. *lancetta* 2003; **362**: 263-70.

4 Drosten C, Günther S, Preiser W e altri Identificazione di un romanzo coronavirus in pazienti con sindrome respiratoria acuta grave. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1967-1976.

5 de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): annuncio del gruppo di studio sul coronavirus. *J Virol* 2013; **87**: 7790-92. 6 Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM: isolamento di un nuovo coronavirus da un uomo con polmonite in Arabia Saudita. *N Engl J Med* 2012; **367**: 1814-18. OMS: riassunto dei probabili casi di SARS con insorgenza della malattia dal 1 ° novembre 2002 al 31 luglio 2003. 31 dicembre 2003. [https://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/) (consultato il 19 gennaio 2020).

8 OMS Coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale (MERS-CoV). Novembre, 2019. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (consultato il 19 gennaio 2020).

9 OMS: nuovo coronavirus - Cina, 12 gennaio 2020. <http://www.who.int/csr/don/12-gennaio-2020-romanzo-coronavirus-china/> (accesso 19 gennaio 2020).

10 OMS: nuovo coronavirus - Thailandia (ex Cina) 14 gennaio 2020. <http://www.who.int/csr/don/14-january-2020-novel-coronavirus-thailand/> (accesso 19 gennaio 2020).

11 OMS, nuovo coronavirus - Giappone (ex Cina), 17 gennaio 2020. <http://www.who.int/csr/don/17-january-2020-novel-coronavirus-japan-ex-china/> (accesso 19 gennaio 2020). 12 OMS. Nuovo coronavirus - Repubblica di Corea (ex-Cina). 21 gennaio 2020. <http://www.who.int/csr/don/21-january-2020-novel-coronavirus-repubblica-corea-ex-cina/> (accesso 23 gennaio 2020) 13 CDC: rilevato il primo caso correlato ai viaggi del romanzo coronavirus 2019 Stati Uniti, 21 gennaio 2020. <https://www.cdc.gov/media/uscite/2020/p0121-novel-coronavirus-travel-case.html> (accesso 23 gennaio 2020).

14 Tan W, Zhao X, Ma X, et al. Identificato un nuovo genoma del coronavirus in un gruppo di casi di polmonite - Wuhan, Cina 2019-2020. <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/a3907201-f64f-4154-a19e-4253b453d10c> (accesso 23 gennaio 2020). 15 Sanz F , Gimeno C, Lloret T, et al. Relazione tra il presenza di ipossiemia e risposta infiammatoria misurata dalla proteina C-reattiva nella polmonite pneumococcica batterica. *Eur Respir J* 2011; **38** ( suppl 55): 2492. 16 Malattia renale: miglioramento dei risultati globali (KDIGO) rene acuto gruppo di lavoro sugli infortuni Linee guida di pratica clinica KDIGO per lesioni renali acute Marzo 2012. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf> (consultato il 23 gennaio , 2020) :17 Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. Definizioni CDC per infezioni nosocomiali, 1988. *Am J Infect Control* 1988; **16**: 128-40.

18 Gao C, Wang Y, Gu X e altri Associazione tra danno cardiaco e mortalità in pazienti ospedalizzati infettati dal virus dell'influenza aviaria A (H7N9). *Crit Care Med* 2020; pubblicato online il 20 gennaio. DOI: 10.1097 / CCM.0000000000004207.19 Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: aggiornamento su replicazione e patogenesi. *Nat Rev Microbiol* 2009; **7**: 439-50. 20 Lee N, Hui D, Wu A, et al. Un grave scoppio di acuta grave sindrome respiratoria a Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1986-1994.

21 Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, caratteristiche demografiche e cliniche di 47 casi di sindrome respiratoria del Medio Oriente da coronavirus dell'Arabia Saudita: uno studio descrittivo. *Lancet Infect Dis* 2013; **13**: 752-61.22 Wong CK, Lam CWK, Wu AKL e altri infiammatori del plasma citochine e chemochine nella sindrome respiratoria acuta grave. *Clin Exp Immunol* 2004; **136**: 95-103.23 Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, BA Suliman L'infezione da MERS-CoV nell'uomo è associata a un profilo pro-infiammatorio di citochine Th1 e Th17. *citochine* 2018; **104**: 8-13.

24 He L, Ding Y, Zhang Q, et al. Espressione di livelli elevati di citochine proinfiammatorie nelle cellule ACE2 + con infezione da SARS-CoV in pazienti con SARS: relazione con la lesione polmonare acuta e la patogenesi della SARS. *J Pathol* 2006; **210**: 288-97. 25 Faure E, Poissy J, Goffard A, et al. Risposta immunitaria distinta in due pazienti con infezione da MERS-CoV: possiamo passare dalla panchina al capezzale? *PLoS One* 2014; **9**: e88716.

26 Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. Trattamento con l'interferone-α2b e la ribavirina migliorano i risultati nei macachi rhesus infettati da MERS-CoV. *Nat Med* 2013; **19**: 1313-17.27 Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: revisione sistematica di effetti del trattamento. *PLoS Med* 2006; **3**: e343.28 Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS Corticosteroidi come terapia aggiuntiva nel trattamento dell'influenza. *Databases Cochrane Syst Rev* 2019; **2**: CD010406.29 Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Terapia con corticosteroidi per i pazienti critici con sindrome respiratoria del Medio Oriente. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197**: 757-67.30 OMS Gestione clinica delle infezioni respiratorie acute acute quando si sospetta una nuova infezione da coronavirus (nCoV) 11 gennaio 2020. [https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-grave-acuta-respiratory-infezione-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infezione-è-sospettata](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-grave-acuta-respiratory-infezione-when-novel-coronavirus-(ncov)-infezione-è-sospettata) (consultato il 19 gennaio 2020) 31 Chu CM. Ruolo di lopinavir / ritonavir nel trattamento della SARS: risultati virologici e clinici iniziali. *torace* 2004; **59**: 252-56.32 Arabi YM, Alotman A, Balkhy HH, et al. Trattamento del Medio Oriente sindrome respiratoria con una combinazione di lopinavir-ritonavir e interferone-β1b (studio MIRACLE): protocollo di studio per uno studio controllato randomizzato. *trials* 2018; **19**: 81.

- 33 Sheahan TP, Sims AC, Graham RL e altri antivirali ad ampio spettro GS-5734 inibisce sia l'epidemia che i coronavirus zoonotici. *Sci Transl Med* 2017; **9**: eaal3653.
- 34 Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, e altri terapeutici comparativi efficacia di remdesivir e combinazione lopinavir, ritonavir e interferone beta contro MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; **11**: 222.
- 35 Cui J, Li F, Shi ZL. Origine ed evoluzione del patogeno coronavirus. *Nat Rev Microbiol* 2019; **17**: 181-92.
- 36 Ge XY, Li JL, Yang XL, ecc. Isolamento e caratterizzazione di un pipistrello Coronavirus simile alla SARS che utilizza il recettore ACE2. *natura* 2013; **503**: 535-38.
- 37 Wang M, Hu Z. Pipistrelli come riserve di animali per il coronavirus SARS: ipotesi dimostrata dopo 10 anni di caccia al virus. *Virof Sin* 2013; **28**: 315-17.