

Aggiornamento COVID-19 - INDICE

- 1. IL VIRUS SARS-COV-2**
- 2. SARS-CoV-2: EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE**
- 3. FATTORI PROGNOSTICI E RUOLO DEGLI SCORE PREDITTIVI DI OUTCOME IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2**
- 4. EVIDENZE GASTROENTEROLOGICHE IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2**
- 5. LA GESTIONE DEL BAMBINO CON COVID-19 IN OSPEDALE E SUL TERRITORIO**
- 6. LA PNEUMOPATIA IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2**
- 7. COVID-19 E MALATTIA CARDIOVASCOLARE**
- 8. LA COAGULOPATIA IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2**
- 9. LA RISPOSTA IMMUNITARIA NELL'INFEZIONE DA VIRUS SARS-CoV-2**
- 10. COMPLICANZE METABOLICHE IN CORSO DI INFEZIONE DA VIRUS COVID-19**
- 11. L'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 E I DANNI RENALI**
- 12. LA RADIOLOGIA IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2**
- 13. ASPETTI RIANIMATORI IN CORSO DI INFEZIONE DA COVID-19**
- 14. MANIFESTAZIONI CUTANEE IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2**
- 15. MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2**
- 16. IL RUOLO DEL MEDICO DI BASE IN CORSO DI INFEZIONE DA COVID**
- 17. SINDROME POST COVID**
- 18. CHIUSI DENTRO: L'IMPATTO DELLA PANDEMIA COVID-19 SULLO STATO PSICOLOGICO DEI GENITORI E DEI BAMBINI**

1. IL VIRUS SARS-COV-2

1) Maria Michela Marini, 2) Laura Grumiro, 3) Vittorio Sambri

1-2 Contrattista Libero Professionale 3) Professore Associato di Microbiologia e Direttore della UOC.

Unità Operativa Complessa di Microbiologia-AUSL della Romagna, Pievesetina (FC) e DIMES, Università degli studi di Bologna- Bologna

RIASSUNTO

In questo capitolo sono descritte le caratteristiche biologiche, fisiologiche e patogenetiche più salienti del nuovo coronavirus identificato come agente eziologico del COVID-19 e denominato SARS-CoV-2.

Si tratta di un coronavirus ad origine animale, ancora non completamente definita, che grazie ad un fenomeno di salto di specie ha acquisito la capacità di infettare la specie umana e causare una grave forma di polmonite interstiziale con interessamento anche extra polmonare gravata da consistente mortalità. Il livello di adattamento di questo nuovo patogeno virale a causare infezione nell'Uomo ne ha permesso la diffusione su scala mondiale generando una pandemia che ha coinvolto svariati milioni di persone con gravi conseguenze sulla Salute Umana e sulla normalità della Vita.

INTRODUZIONE

I virus sono parassiti intracellulari obbligati, di dimensioni variabili da 0,02 a 0,3 μm tali da renderli non osservabili mediante tecniche di microscopia ottica, che sfruttano integralmente i processi cellulari dell'ospite per la propria replicazione. Si tratta di strutture generalmente molto semplici, la cui composizione si può riassumere in quella di un capsido (rivestimento) proteico e/o lipidico che contiene il materiale genetico necessario e sufficiente alla replicazione intra cellulare del virus stesso e alla costruzione della progenie virale da essa derivante.

A seconda del materiale genetico i virus si distinguono in due categorie: virus a DNA (es.: *adenovirus*, *herpesvirus*) e virus a RNA (es.: *lentivirus*, *flavivirus*, *coronavirus*). Il genoma può essere rappresentato da molecole di acido nucleico con conformazione sia monocatenaria che bicatenaria.

I virus a DNA, generalmente, replicano all'interno del nucleo e utilizzano la DNA-polimerasi-DNA-dipendente (l'enzima che sintetizza DNA a partire da uno stampo a DNA) presente nel nucleo della cellula ospite. Fanno eccezione i Poxvirus che replicano all'interno del citoplasma pertanto portano all'interno della cellula ospite una DNA polimerasi virale virione dipendente.

I virus a RNA replicano utilizzando una RNA-polimerasi-RNA-dipendente ossia un enzima che replica RNA a partire da uno stampo a RNA che manca totalmente fra il patrimonio enzimatico delle cellule eucariotiche, e pertanto l'informazione genetica necessaria per sintetizzare la proteina enzimatica stessa è contenuta nel genoma virale.

I virus a RNA a singolo filamento possono essere ulteriormente classificati in virus a polarità positiva (+) o virus a polarità negativa (-). Nel primo caso, il genoma a RNA ha le caratteristiche di un mRNA eucariotico e può essere tradotto direttamente in proteine virali sfruttando i ribosomi della cellula ospite.

Nel secondo caso, invece, l'RNA a polarità negativa deve essere trascritto in RNA a polarità positiva da parte di una RNA-polimerasi-RNA-dipendente presente nel virione. In entrambi i casi la replicazione del genoma avviene all'interno del citoplasma.

SARS-CoV-2

Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi hanno reso nota la presenza di un focolaio di sindrome febbrile, associata a polmonite di origine sconosciuta, tra gli abitanti di Wuhan, capoluogo della provincia di Hubei, nella Cina Centrale.

Il 9 gennaio 2020, il CDC cinese (il centro per il controllo e la prevenzione delle malattie della Cina) ha riconosciuto come agente eziologico dell'epidemia un nuovo coronavirus, provvisoriamente chiamato 2019 n-CoronaVirus (2019-nCoV).

L'11 febbraio, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito la malattia respiratoria associata al virus 2019-nCoV come COVID-19 (Corona Virus Disease 2019).

Contemporaneamente il Gruppo di Studio sul Coronavirus (CSG) del Comitato internazionale per la tassonomia dei virus (*International Committee on Taxonomy of Viruses*) ha classificato ufficialmente con il nome di SARS-CoV-2 il nuovo β coronavirus, in quanto strettamente correlato geneticamente al virus SARS-CoV responsabile dell'epidemia di sindrome respiratoria acuta severa (*Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS*) del 2003, sempre iniziata da fenomeno di salto di specie in territorio cinese [1].

SARS-CoV-2 appartiene alla famiglia dei Coronaviridae che comprende quattro gruppi, indicati con le lettere α , β , γ , δ . I primi due gruppi (a e b) sono coinvolti nella patologia umana e causano infezioni generalmente di bassa rilevanza clinica e autolimitantesi. Tali infezioni sono più spesso localizzate nelle alte vie respiratorie e più raramente nelle basse vie (α coronavirus 229E, NL63 e β coronavirus OC43 e HKU1).

SARS CoV-2 è un β coronavirus che causa un'infezione che può decorrere in maniera clinicamente variabile: da forme del tutto asintomatiche a sindromi con sintomi simili a quelli influenzali (cefalea, brividi, mialgia, astenia, vomito e/o diarrea) oppure evolvere in una forma grave. La più comune complicazione è la Sindrome Respiratoria Acuta Severa (SARS), protagonista in passato di due estese epidemie nel 2002 e nel 2013 causate indipendentemente dai β coronavirus identificati come SARS CoV-1 e *Middle East Respiratory Syndrome (MERS) CoV*, rispettivamente.

I coronavirus sono virus a RNA a singolo filamento positivo, dotati di pericapside (o *envelope*), una sorta di involucro posto attorno al capsido formato da fosfolipidi e glicoproteine. Il genoma dei coronavirus ha dimensioni generalmente superiori a quelle di altri virus a RNA (27-32kb) (**Figura 1**).

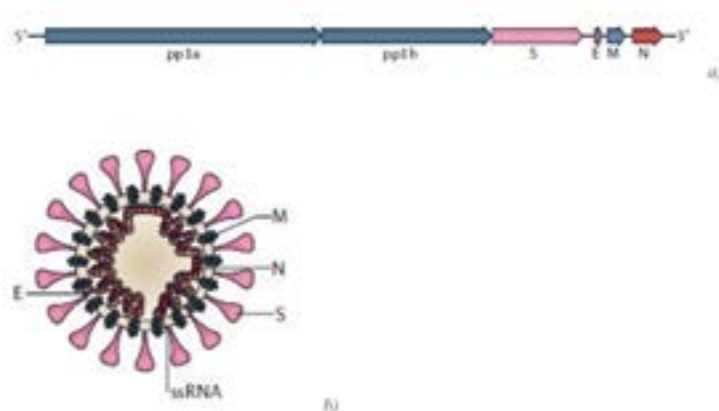


Figura 1 La figura a) mostra l'organizzazione del genoma dei coronavirus: le poliproteine pp1a e pp1b idrolizzate da proteasi virali in proteine non strutturali (nsp) coinvolte nella replicazione del genoma virale e nella trascrizione degli mRNA sub genomici sono codificate da un'ampia regione ORF (ORF1a e b) localizzata all'estremità 5' del genoma virale. Seguono verso l'estremità 3' i geni che codificano le proteine strutturali: la proteina Spike S, la proteina di membrana M e la proteina del nucleocapside N. b) la figura mostra una semplice organizzazione del virione con RNA a singolo filamento associato al capsido costituito dalla proteina N, la più abbondante tra le proteine virali, il pericapside o envelope attraversato dalla proteina M e infine la proteina S che forma i peplomeri che conferiscono ai coronavirus il caratteristico aspetto a corona. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104792>

L'RNA virale del SARS CoV-2 ha una dimensione di 30kb (si rammenti che il genoma di HIV ha dimensioni pari a solo 10 kb), contiene 14 ORFs (*open reading frames*) che codificano per 27 diverse proteine. Il primo ORF (definito come ORF1a/b) occupa circa i 2/3 dell'intero genoma e codifica per due poliproteine (pp1a e pp1ab) che vengono processate, in fase di replicazione citoplasmatica, da una proteasi virale generando 16 proteine non strutturali (*Non-Structural Proteins, NSP*). La rimanente parte del genoma di SARS-CoV-2 codifica per quattro proteine strutturali (che costituiscono il virione infettante): la proteina S (spike) che è presente sulla superficie del virione e media le funzioni di attacco alla membrana della cellula infettata, la proteina E (che rappresenta la parte principale dell'*envelope*), la proteina M (*matrice*) e la proteina N (componente principale del nucleocapside).

Ciclo vitale e replicazione di SARS-CoV-2

La proteina S, responsabile dell'aspetto a corona della famiglia dei coronavirus è una glicoproteina omotrimerica con una piccola coda C-terminale interna, un dominio che attraversa l'*envelope* e una regione esterna divisa in due subunità S1 e S2 che partecipano al processo di ingresso del virus nella cellula ospite, nonché rappresentano il principale determinante antigenico per gli anticorpi neutralizzanti (del tipo IgG specifiche sviluppati in seguito a infezione o vaccino).

L'ectodominio S1 contiene un dominio amino terminale (NTD), un dominio di legame al recettore (RBD) e all'interno di questo è presente un motivo di legame al recettore (RBM).

Il recettore cellulare ovvero la proteina presente sulla superficie delle cellule che consente l'ingresso delle particelle virali mediante il riconoscimento della subunità S1 e in particolare del dominio RBD è l'omologo dell'enzima ACE chiamato ACE2/ACEh con funzioni opposte nel sistema renina angiotensina, presente sulle cellule polmonari e intestinali.

L'S2, dal lato C-terminale della proteina S non ha minore importanza rispetto all'S1 nell'ingresso del virus nella cellula. Rispetto all'RBD che è specie specifico, questa regione è la più conservata tra le specie dei coronavirusidae,

e potrebbe quindi rappresentare un target ideale per una pan-coronavirus terapia [2]. Essa media la fusione con la membrana cellulare attraverso un peptide di fusione (FP) composto principalmente da residui idrofobici come la glicina e l'alanina in seguito a un cambiamento conformazionale che prevede la formazione di strutture ad alfa elica tra due epta-peptidi (HPPHCPC) dove H rappresenta residui idrofobici, P residui polari o idrofilici e C quelli con carica netta.

Il cambio conformazionale dell'omotrimero S avviene attraverso un taglio proteolitico in un sito a monte del peptide di fusione da parte di proteasi.

Alcune sono disponibili direttamente sulla membrana cellulare, favorendo la via di ingresso precoce del virus, (ad esempio TMPRSS2 nell'epitelio polmonare e TMPRSS4 negli enterociti intestinali, membri della sottofamiglia di serino proteasi transmembrana). In altri termini, le cellule che co-esprimono sulla propria membrana sia ACE2 sia TMPRSS2/TMPRSS4 si infettano più velocemente sia in vivo che in sistemi in vitro [3].

L'ingresso del virus può anche avvenire anche attraverso una via più lenta, endosomiale-lisomale e l'attivazione della Catepsina L (**Figura 2**).

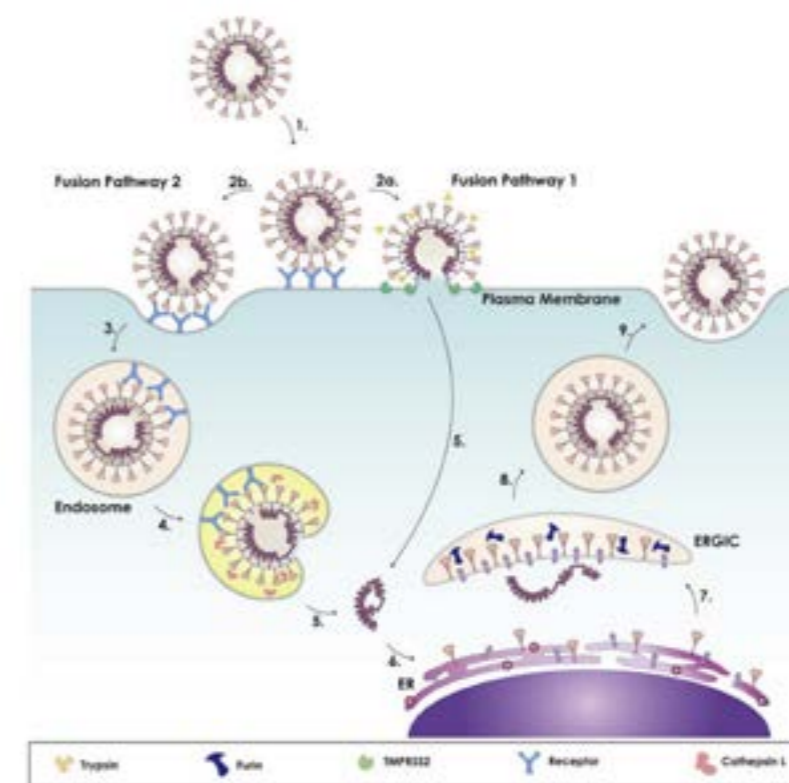


Figura 2 Ciclo replicativo di SARS-CoV-2. L'assorbimento del virus avviene attraverso due modalità: via precoce innescata da serino proteasi di membrane TMPRSS (TMPRSS2, TMPRSS4), via tardiva o endosomica dove la riduzione del pH attiva la catepsina L. Entrambi gli enzimi effettuano un taglio a livello del sito di clivaggio presente nella subunità S2. Dopo l'ingresso nella cellula, il materiale genetico virale viene tradotto dai ribosomi per assemblare i nuovi virioni che fuoriescono dalla cellula. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104792>

Una volta entrato all'interno delle cellule attraverso una delle due vie di ingresso, l'RNA a singolo filamento con polarità positiva (+), viene tradotto dai ribosomi della cellula infettata. Inizialmente vengono sintetizzate le proteine non strutturali, la maggior parte di queste contribuiscono alla formazione del complesso di replicazione e trascrizione (RTC). Quest'ultimo è deputato alla replicazione dell'intero genoma virale e trascrive gli mRNA

sub-genomici che codificano per proteine accessorie e strutturali.

Tra le proteine non strutturali, nsp12 ha attività RNA polimerasi – RNA- dipendente, pertanto ha un ruolo centrale nella replicazione e nella trascrizione dell'RNA virale. In comune con altri virus a RNA (+), possiede l'elicasi (nsp13) ed enzimi che aggiungono il cap al 5' (nsp16). Al contrario di altre specie virali, i coronavirus possiedono anche delle attività enzimatiche meno comuni se non uniche come l'esonucleasi 3'>5' (nsp14) e l'endonucleasi (nsp15). Di quest'ultima non è stata ancora chiarita la funzione, mentre l'esonucleasi 3'>5', diffusa nei virus che hanno un genoma di grandi dimensioni, ha attività di correttore di bozze ossia consente di correggere gli errori naturalmente introdotti dall'RNA polimerasi durante la replicazione dell'ampio genoma a RNA preservando la sequenza dell'RNA ancestrale. Studi in vitro hanno dimostrato che l'assenza di questo enzima comporta un aumento della frequenza di errore da una a dieci mutazioni per genoma sequenziato e l'accumulo di mutazioni risulta letale per il virus.

Pandemia da SARS-CoV-2 e diffusione delle varianti

SARS-CoV-2 condivide più dell'80% di identità di sequenza nel gene S con il virus della SARS del 2003 e sfrutta lo stesso recettore di membrana per introdursi all'interno della cellula ospite.

L'epidemia causata nel 2003 da SARS-CoV-1 si è estinta nel giro di un anno, causando 8 mila casi di infezione con circa 700 morti. La pandemia causata dal SARS-CoV-2 è ancora in corso a distanza di due anni, nonostante l'introduzione di importanti misure di controllo e restrizione, ed il numero dei casi supera i 4 milioni in tutto il mondo con circa 128 mila decessi.

La differenza tra i due beta coronavirus è nella cinetica virale. L'indice di riproducibilità R_0 è lo stesso, in media un individuo infetto trasmette l'infezione massimo ad altre 5 persone, simile ad esempio all'HIV (2 a 5) e considerevolmente più basso del morbillo (12 a 16). La carica virale è più alta nelle vie respiratorie, per cui i soggetti infetti sono contagiosi già nella prima settimana con SARS-CoV-2, a partire dalla seconda settimana con SARS-CoV-1.

La diffusione globale e la catena di contagio persistente ha provocato nel tempo l'accumulo di mutazioni nonostante il virus abbia un tasso di mutazione basso legato alla presenza dell'enzima con attività di correttore di bozze.

Alcune varianti sono caratteristiche per ogni area geografica, ad esempio la B.1.298 ha causato un'epidemia in Danimarca. Questo ceppo solleva una ulteriore questione riguardo la diffusione e l'evoluzione del virus, rappresenta infatti un caso di trasmissione interspecie tra l'uomo e gli animali da allevamento e ha portato all'abbattimento di 17 milioni di visoni danesi per prevenire un ulteriore contagio [4].

La variante californiana B.1.429 contiene 4 mutazioni non sinonime nella proteina S di cui una, la sostituzione della leucina con l'arginina in posizione 452 (L452R) cade nel dominio di legame al recettore (RBD). Si è diffusa rapidamente in California diventando una variante di maggiore preoccupazione negli Stati Uniti.

Ulteriori varianti hanno acquisito un'importanza a livello globale diffondendosi in tutto il mondo nonostante l'introduzione dei vaccini. Queste varianti sono state definite **VOC** (*Variant of Concern*) ossia varianti di maggiore preoccupazione, perché nonostante le restrittive misure di contenimento e gli interventi di profilassi che funzionano nei confronti degli altri ceppi, causano nuovi casi di infezione ma anche reinfezioni. Le VOC

sono caratterizzate da mutazioni nel gene S e in particolare nei domini RBD, RBM della subunità S1, nel sito di clivaggio a monte del peptide di fusione o in altri domini della subunità S2 coinvolti nella fusione tra le membrane.

Altre varianti interessanti (**VOI**, *Variant of Interest*) o sotto il controllo da parte della comunità scientifica (**VUI**, *Variant under Investigation*) hanno mutazioni sempre nel gene S, ma con una diffusione più limitata rispetto alle VOC.

La variante inglese B.1, la variante sudafricana B.1.351, la variante brasiliana P1 e in ultimo la variante indiana B.1.617 sono le VOC attualmente diffuse a livello globale.

La sequenza della proteina S con il dominio di legame al recettore (RBD) presenta un singolo evento di mutazione N501Y (variante inglese) o addirittura una doppia mutazione, nel caso della variante indiana (L452R e E484Q/T478K, v1/v2) e una tripla mutazione nella variante sudafricana e brasiliana (K417N/T, E484K e N501Y). La presenza di mutazioni multiple nel dominio di legame al recettore potrebbe conferire una maggiore resistenza all'immunità attiva, indotta da una pregressa infezione o dai vaccini, ma anche all'immunità passiva, basata sugli anticorpi monoclonali, causando una riduzione dell'efficacia delle attuali misure terapeutiche adottate contro il COVID-19 (**Figura 3**).

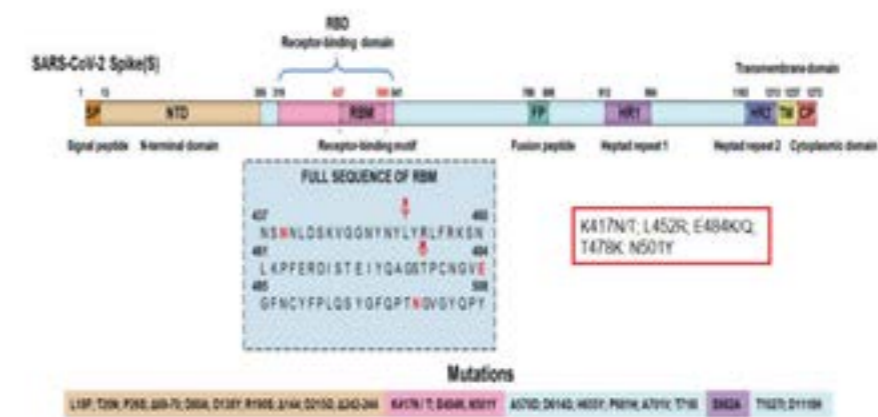


Figura 3 Modello dell'intera sequenza aminoacidica della glicoproteina S responsabile dell'ingresso del virus nelle cellule e i principali domini funzionali. Le mutazioni possono accumularsi casualmente sull'intero genoma ma quelle che coinvolgono l'ectodominio S sono di maggiore preoccupazione.

Altri virus responsabili di gravi patologie nell'uomo o di epidemie frequenti come l'HIV, HCV e HBV, hanno un tasso di mutazione più alto poiché mancano di attività di correttore di bozze e causano infezioni croniche. Il virus influenzale è costituito invece da 8 segmenti di RNA a polarità negativa, il riassortimento di questi segmenti tra ceppi diversi può portare alla sintesi di nuove proteine dell'*envelope* e quindi a nuove epidemie. Fortunatamente, non è questo lo scenario per il SARS-CoV-2, non ci troviamo di fronte a uno *shift* antigenico, ma a un *drift*, in altre parole non c'è uno stravolgimento dell'antigene S. Questa ridotta diversità genetica potrebbe essere il tallone di Achille del SARS-CoV-2 [5].

La prima variante che ha dominato a livello globale sul primo ceppo identificato a Wuhan diventando protagonista della prima ondata pandemica che ha investito l'Italia e l'Europa in primavera, tra febbraio e marzo 2020, presenta una mutazione non sinonima D614G (sostituzione dell'amminoacido aspartato con la glicina) ed è associata al lignaggio B.1. Questa mutazione cade in una posizione strategica tra i due domini S1 e S2 della proteina S.

Alla fine del 2020 in Inghilterra è stata sequenziata una nuova variante la B.1.1.7 chiamata anche N501Y.V1 o VOC-1 secondo la nomenclatura scientifica. Presenta 3 delezioni e 7 mutazioni non sinonime nella proteina S tra cui la delezione dell'istidina e della valina in posizione 69 e 70 rispettivamente Δ H69/ Δ V70 nel dominio N-terminale della subunità S1, la sostituzione non sinonima del residuo di asparagina in posizione 501 con la tirosina (N501Y) nel dominio di legame al recettore (RBD) e la sostituzione D614G presente già nella variante B.1. Questo ceppo si è diffuso rapidamente in diverse nazioni sostituendo a sua volta il lignaggio B.1. Diversi studi hanno dimostrato una maggiore infettività della variante inglese rispetto alla variante D614G, tuttavia sembra che essa non influenzi, se non leggermente, l'attività neutralizzante degli anticorpi dei soggetti convalescenti o vaccinati.

La B.1.351 o N501Y.V2 o VOC2 è diventata rapidamente il ceppo dominante in Sud Africa. La B.1.1.248/B.1.1.28/P.1, N501Y.V3 O VOC3 è stata sequenziata per la prima volta in Giappone dal campione clinico di un turista di origine brasiliana e pertanto definita comunemente variante brasiliana. In Brasile ha causato una seconda ondata epidemica nella città di Manaus colpendo persone che avevano già avuto l'infezione.

In comune con la VOC1 le varianti VOC2 e VOC3 presentano la sostituzione N501Y associata a una maggiore affinità di legame. Esse comprendono anche altre due mutazioni interessanti in posizione 417 e 484 della sequenza amminoacidica: K417N/T (la lisina originale è stata sostituita dall'asparagina o treonina) e E484K nel motivo di legame del recettore. Quest'ultima (glutamato 484 lisina) è quella che solleva maggiore preoccupazione in quanto era emersa precedentemente da esperimenti in vitro sulla selezione di mutazioni da *immune escape* vale a dire varianti con un vantaggio selettivo sugli anticorpi [6].

La variante B.1.617 è stata descritta inizialmente in India ad Ottobre del 2020 e si conoscono principalmente due sotto lignaggi v1 e v2. Entrambi i ceppi hanno in comune con la variante californiana la sostituzione L452R. Il ceppo v1 come la variante sudafricana e brasiliana presenta la sostituzione non sinonima in posizione 484 della sequenza amminoacidica (E484Q). Nel ceppo v2 la mutazione non cade in posizione 484 ma in posizione 478 (T478K) sempre nel motivo di legame al recettore del dominio RBD della subunità S1.

Di recente l'OMS ha riportato un aggiornamento della classificazione a livello globale delle nuove varianti SARS-CoV-2 secondo l'alfabeto greco (<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>).

L'insorgenza di nuovi varianti (polimorfismi di singoli nucleotidi: delezioni, inserzioni o sostituzioni nucleotidiche) che possono diffondersi più velocemente rispetto alla produzione e distribuzione dei vaccini, e che potrebbero rendere questi ultimi o altre misure terapeutiche come gli anticorpi monoclonali non pienamente efficaci o che semplicemente sfuggono alla rilevazione a livello diagnostico, ha allertato ulteriormente il sistema sanitario inducendolo a promuovere un intenso programma di sorveglianza genomica epidemiologica. Quest'ultimo in Italia è stato promosso dall'ISS (Istituto Superiore di Sanità) che mensilmente pubblica i dati di prevalenza delle VOC e di altre varianti (VOI e VUI) sull'intero territorio nazionale. L'ultimo aggiornamento risale all'indagine effettuata il 22 giugno 2021, dove emerge un calo della prevalenza della variante inglese e un aumento della

variante indiana che al momento risulta dominante in Inghilterra e in Israele (**Tabella 1**).

Lineage SARS-CoV-2	Prevalenza 20 aprile 2021	Prevalenza 22 giugno 2021
B.1.1.7 (alpha)	91,6%	57,8%
B.1.351 (beta)	0,1%	0,0%
P.1 (gamma)	4,5%	11,8%
B.1.617.2 (delta)	0,02%	22,7%
P.2 (zeta)	0,04%	0,2%
B.1.525 (eta)	0,4%	1,4%

Tabella 1 Dati tratti dall'indagine condotta dall'ISS, che mostra l'aumento della prevalenza della variante indiana (delta) rispetto ai mesi precedenti dove la variante dominante era l'inglese (alpha).

BIBLIOGRAFIA

1. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses Nature Microbiology volume 5, pages 536–544 (2020).
2. Spike S2 Subunit: The Dark Horse in the Race for Prophylactic and Therapeutic Interventions against SARS-CoV-2 Kim Tien Ng, Nur Khairiah Mohd-Ismail and Yee-Joo Tan. Vaccines 2021, 9(2), 178; <https://doi.org/10.3390/vaccines9020178>.
3. Shutoku Matsuyama, Naganori Nao, Kazuya Shirato, Miyuki Kawase, Shinji Saito, Ikuyo Takayama, Noriyo Nagata, Hiroshi Katoh, Fumihiko Kato, Masafumi Sakata, Maino Tahara, Satoshi Kutsuna, Norio Ohmagari, Makoto Kuroda, Tadaki Suzuki, Tsutomu Kageyama, Makoto Takeda. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells PNAS March 31, 2020 117 (13) 7001-7003; <https://doi.org/10.1073/pnas.2002589117>.
4. Denmark To Kill Up To 17 Million Minks After Discovering Mutated Coronavirus. NPR, November 5, 2020.R. Oxner (2020).<https://www.npr.org/2020/11/05/931726205/denmark-to-kill-up-to-17-million-minks-after-discovering-mutated-coronavirus>.
5. Jason W. Rausch, Adam A. Capoferri, Mary Grace Katusiime, Sean C. Patro, and Mary F. Kearney. Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2 PNAS October 6, 2020 117 (40) 24614-24616; <https://doi.org/10.1073/pnas.2017726117>.
6. Baum, Alina, Benjamin O. Fulton, Elzbieta Wloga, Richard Copin, Kristen E. Pascal, Vincenzo Russo, Stephanie Giordano, et al. 2020. "Antibody Cocktail to SARS-CoV-2 Spike Protein Prevents Rapid Mutational Escape Seen with Individual Antibodies." Science 369 (6506):1014–18; doi: [10.1126/science.abd0831](https://doi.org/10.1126/science.abd0831)

2. SARS-CoV-2: EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE

1) Vincenzo Baldo, 2) Michele Nicoletti, 3) Silvia Cocchio

1) Professore Ordinario di Igiene Generale ed Applicata

2) Medico in formazione specialistica

3) Ricercatrice

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova

Riassunto

Il lettore in questo capitolo troverà un'esposizione sintetica delle principali informazioni in merito all'infezione da SARS-CoV-2 in termini di salute pubblica. Il capitolo indica quali siano i parametri epidemiologici principali da valutare durante un'epidemia, ponendo particolare attenzione a quanto avvenuto specificatamente per il SARS-CoV-2. Ripercorreremo il processo diffusivo che ha portato ad una pandemia, osservando il ruolo dei fattori ecologici che espongono ad un rischio aumentato così come le strategie di medicina preventiva attuate per contenere il numero dei contagi e la mortalità. Il capitolo si conclude con una panoramica didattica sulle differenti tecnologie vaccinali sviluppate. Per ognuna di esse si fornirà una descrizione sintetica, valutandone vantaggi e criticità.

Eziologia del CORONA Virus Disease (COVID-19)

I coronavirus sono una famiglia di virus noti, sia in ambito veterinario che umano, almeno dagli anni '60 per le loro presentazioni cliniche. Queste vanno dal comune raffreddore alle sindromi ben più temibili, che possono includere gravi manifestazioni respiratorie, ma anche forme gastroenteriche ed epatiche. La famiglia dei coronavirus è stata suddivisa in 4 generi: gli Alfa, i Beta, i Gamma e i Delta-coronavirus. I coronavirus con tropismo umano ad oggi noti sono ascrivibili esclusivamente agli alfa ed ai beta-coronavirus, che più in generale colpiscono i mammiferi, mentre i gamma e i delta-coronavirus tendono a colpire prevalentemente la classe aviaria.

La rilevanza clinica dei coronavirus ha assunto evidenza in relazione ad eventi epidemici importanti, sia per diffusibilità sia per l'elevata letalità. In particolare, nelle ultime due decadi sono emerse la sindrome respiratoria acuta grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS), causata da SARS-CoV, la sindrome respiratoria mediorientale (*Middle East Respiratory Syndrome coronavirus*, MERS) causata da MERS-CoV e la più recente *CORONA Virus Disease* (COVID-19) causata da SARS-CoV-2.

Il salto di specie (*spillover*) è una proprietà comune a questi virus ed avviene attraverso un processo bifasico. Dapprima un virus primordiale, privo di capacità di infettare l'essere umano se non per una casualità fortuita, compie un salto di specie, ovvero infetta un ospite intermedio e, a seguito di mutazioni casuali ma significative, raggiunge l'affinità di legame con le proteine recettore della specie umana. A seguito di tali mutazioni il virus replica nel singolo organismo risultando infettivo per l'intera specie. L'elemento chiave è dato dalle modificazioni genetiche, cui seguono alterazioni amminoacidiche critiche del trascritto primario che alterano il *fold*ing tridimensionale (*ripiegamento spaziale*) delle proteine e le relative proprietà di legame. Ricordiamo che tutto ciò succede in modo casuale ed è possibile che avvenga ad ogni ciclo replicativo e pertanto il salto di specie si con-

figura come una forte pressione selettiva che porta alla selezione di cloni di uno stesso patogeno con proprietà biologiche differenti.

Il SARS-CoV sembra abbia avuto come serbatoio il pipistrello (*bats hoebats*) e come ospite intermedio la civetta delle palme, il procione o lo zibetto. Tale microrganismo è stato il primo Coronavirus a dettare grandi timori per la salute mondiale della specie umana. L'epidemia ha avuto origine ad Hong-Kong nel 2002, ed il caso indice è stato individuato in un medico proveniente dalla provincia cinese di Guangdong. La trasmissione avviene per via aerea, con bassa contagiosità all'esordio della patologia e più elevata con il peggioramento del quadro clinico. Tale caratteristica ha permesso il riconoscimento immediato dei casi e la limitazione delle catene di contagio, contenendo la diffusione del patogeno. Il *fattore di riproduzione* (R0) era stimato nell'intervallo 2,4-3,6. Complessivamente sono stati registrati 8.439 casi e 774 decessi con una letalità del 10%. L'epidemia ha coinvolto 29 Paesi diversi e l'Organizzazione Mondiale della Sanità la ha dichiarata conclusa nel luglio 2003. Da allora si sono verificati solo casi sporadici registrati in laboratorio.

Nel 2012 si è diffuso un secondo coronavirus, il MERS-CoV, con epicentro individuato in Arabia Saudita e responsabile anch'esso di una sindrome respiratoria grave. L'ospite intermedio fu individuato nel dromedario. Questo virus presenta una contagiosità variabile, bassa in comunità (R0: 0,35-0,63), ma che è diventata rilevante in ambiente ospedaliero. Dalla sua comparsa il MERS-CoV ha complessivamente coinvolto circa 2.500 soggetti con una letalità del 34,4% ed è stato responsabile di numerosi episodi epidemici che hanno coinvolto diversi Paesi. Le epidemie più importanti sono state registrate a Jeddah con 255 casi e 93 decessi (letalità 36%) e in Corea del Sud maggio-luglio 2015 con 185 casi e 36 decessi (letalità 19%).

Infine, nel dicembre del 2019, è comparso SARS-CoV-2, anch'esso un beta-coronavirus, che presenta un'omologia di sequenza nucleotidica del 79% con il SARS-CoV e del 50% con il MERS-CoV. La sua prima manifestazione è stata un'epidemia a Wuhan, nella provincia di Hubei, nella Cina centrale, con i primi 27 casi identificati per la presenza di una polmonite atipica di origine sconosciuta. L'origine dell'infezione non è nota (non è ancora stato identificato un "caso zero") e neppure è stata completamente chiarito il percorso filogenetico che ha portato alla costituzione dell'attuale SARS-CoV-2. Per comprendere l'evoluzione di questo virus, è stato confrontato il suo genoma con tutti quelli virali registrati nelle banche genomiche. I risultati di questa ricerca hanno evidenziato una forte concordanza tra il SARS-CoV-2 ed i coronavirus del pipistrello (omologia di sequenza di circa il 96%). Un elemento critico resta però il **Receptor Binding Domain** (RBD, *Dominio di Legame del Recettore*) dei coronavirus del pipistrello poiché la loro *proteina spike* presenta una bassa efficienza nel legare il recettore ACE2 umano. I coronavirus che infettano altri animali, come ad esempio il pangolino, sembra abbiano un maggior tropismo per il nostro recettore ACE2, ma presentano una omologia di sequenza globale inferiore a quella del pipistrello. Partendo da questi presupposti, sono state formulate due ipotesi: la prima identifica come ospiti sia il pangolino sia il pipistrello, ma si ipotizza la presenza di un terzo animale, ancora non identificato, in cui il virus si sarebbe stabilizzato geneticamente, acquisendo le proprietà di entrambi i virus primordiali. Questa ipotesi è percorribile sotto l'assunto che quest'ultimo ospite doveva essere sufficientemente diffuso nella comunità cinese per giustificare plurimi focolai di trasmissione interumana in assenza di un caso zero. La seconda ipotesi identifica nell'uomo stesso il terzo ospite.

La pressione selettiva ha portato al salto di specie ed alla modifica che ha permesso la trasmissione interumana, dapprima caratterizzate da piccole catene di contagio con capacità di diffusione via via crescente, fino all'identificazione del primo focolaio pneumonico a Wuhan. Dalle anamnesi svolte nella cura del primo *cluster* (*raggruppamento*) è emerso che il 55% di questi aveva in comune l'anamnesi positiva per la frequentazione del mercato ittico di Wuhan, ma dalle successive analisi non è mai stato trovato un caso indice né umano né animale. L'unica affermazione ad oggi certa è che il SARS-CoV-2 ha avuto un percorso evolutivo rimasto invisibile fino a che non si è selezionato quel clone con le proprietà biologiche che caratterizzano il virus responsabile della pandemia.

LA STORIA DELLA PANDEMIA SARS-COV-2

Il 9 gennaio 2020 viene identificato il nuovo coronavirus responsabile dell'epidemia di una nuova polmonite atipica (SARS-CoV-2). Il 23 di gennaio la città di Wuhan viene messa in quarantena: oltre 6 milioni di cittadini vengono confinati in casa ed alla fine di gennaio l'epidemia coinvolge 34 province della Cina. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dichiara quindi l'allerta globale. Da qui si diffonde in diversi Paesi asiatici prima di raggiungere l'Iran e l'Italia. Nel nostro Paese i primi due casi vengono identificati il 30 gennaio 2020 (una coppia di turisti provenienti dalla regione dell'Hubei, Cina), il 17 febbraio 2020 si registra il primo caso autoctono a Codogno (Lodi), a cui segue il focolaio di Vo' (Padova), dove si ha il primo decesso. Da un'analisi retrospettiva, nella prima fase della pandemia, la maggior parte dei casi presentava una correlazione epidemiologica con soggetti che avevano effettuato viaggi in soli tre Paesi, Cina, Iran e Italia. Ciò evidenzia come in una società globalizzata, il maggior rischio per le pandemie derivi dai viaggi internazionali e come l'elevata mobilità rappresenti un possibile acceleratore nella diffusione di processi infettivi. L'11 marzo viene dichiarato lo stato pandemico dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, con casi confermati in 114 Paesi e l'Europa diviene inizialmente il continente con la maggior frequenza di infezione. Nell'agosto del 2020, la pandemia raggiunge in modo drammatico le Americhe, con gli Stati Uniti d'America (USA) che raggiungono il numero più alto di casi nel mondo, con 70.000 casi già nel mese di luglio. Un aumento consistente dei casi e decessi è stato registrato nel mese di settembre 2020 nella Regione del Mediterraneo orientale con il più alto numero in Iraq, Iran e Marocco. Nella suddivisione del mondo per aree geografiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la regione delle Americhe ha continuato ad essere la regione più colpita con il massimo allarme registrato nell'ultima settimana di settembre negli Stati Uniti, in Brasile, in Argentina e in Colombia. Negli USA il numero di nuovi casi nel mese di luglio 2020 raggiunge il precedente picco epidemico. Nel maggio 2021 oltre a USA e Brasile si è aggiunta anche l'India nel primato dei Paesi con il più elevato numero di casi e di decessi. A metà giugno 2021, la pandemia ha coinvolto circa 175 milioni di persone con 3,8 milioni di decessi.

La pandemia in Italia

L'andamento al giugno 2021 ha visto tre ondate di dimensioni diverse. La prima ondata è iniziata con il primo caso identificato a Codogno (LO) il 21 febbraio 2020. Da quella data sono state imposte le prime restrizioni importanti a carattere nazionale per lo scoppio di focolai localizzati (Lombardia e Veneto) che prevedevano, tra le altre cose, il divieto di accesso o di allontanamento dal territorio comunale e la sospensione delle manifestazioni, di eventi e di ogni altra forma di riunione in luogo pubblico o privato. La situazione però divenne sempre più critica portando al lockdown (*confinamento*) nazionale del 9 marzo 2020. In questo periodo si registrò il picco con 113.011 diagnosi a cui seguì una progressiva riduzione in aprile e maggio fino a giungere a 113 contagi del 23 giugno 2020. Durante l'estate l'alleggerimento delle misure restrittive, indotto dalla riduzione del numero dei casi registrati, portò ad una ripresa dei comportamenti tipici di una "vita normale", ma anche ad una recrudescenza delle infezioni. Il numero dei contagiati iniziò quindi lentamente a crescere fino a divenire significativo e ad essere descritto come una "seconda ondata". Questa in termini di casi diagnosticati totali e casi sintomatici totali, è risultata nettamente superiore a quella precedente, definita come "la prima ondata". Tale andamento sembra sia stato correlato anche alla maggior capacità diagnostica che si era nel frattempo era stata raggiunta, consentendo di essere in grado di registrare anche i casi asintomatici a differenza di quanto era accaduto durante la prima ondata, dove erano stati individuati principalmente i soggetti sintomatici. A fine ottobre si raggiunsero 317.456 casi diagnosticati e l'incremento non equilibrato nel panorama nazionale dei casi quotidiani, impose nuove misure restrittive diversificate su base regionale (zone rossa, arancione e gialla). L'intensità delle restrizioni risultava dal calcolo di un complesso algoritmo che si basava sull'analisi di 21 indicatori. Questi includevano la capacità di monitoraggio, la capacità di accertamento diagnostico, il rintracciamento dei contatti, la stabilità della trasmissione e la tenuta dei servizi sanitari regionali.

Il picco della seconda ondata è arrivato il 13 novembre con 40.902 nuovi positivi. A seguito dell'introduzione di estese misure restrittive il numero dei contagi si è stabilizzato in un plateau di circa 14.000 casi giornalieri. Una caratteristica importante da sottolineare nella seconda ondata di infezioni risiede nella sua natura diffusiva che ha coinvolto maggiormente i piccoli comuni, contrariamente alla prima ondata più concentrata nelle grandi città. Dopo un'iniziale riduzione nel primo periodo del 2021, si è osservato un ulteriore incremento dei contagi

sul finire di febbraio 2021. Quella che è stata definita la "terza ondata", caratterizzata anche dalla circolazione di nuove varianti, ha raggiunto il suo picco il 23 marzo 2021 con 24.501 casi.

In Italia, secondo l'ultimo aggiornamento dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) del 1 giugno 2021, l'epidemia di SARS-CoV-2 ha registrato un numero totale di casi pari a 4.201.393 su una popolazione totale di 60.244.269 (annuario statistico ISTAT 2020). L'età media delle persone colpite dal virus è stata pari a 47 anni (range 0-109 anni), con un trend in diminuzione rispetto a quello registrato durante i primi due mesi dell'epidemia (60 anni). L'età minima dei soggetti positivi è stata registrata nel mese di agosto 2020 (circa 30 anni) per poi risalire durante la seconda e la terza ondata, attestandosi mediamente su un valore medio complessivo di circa 47 anni. Attualmente (maggio 2021) si sta assistendo nuovamente ad un calo dell'età media dei soggetti colpiti che si attesta a circa 39 anni.

Gli indicatori epidemiologici

Gli indicatori epidemiologici permettono la valutazione dell'andamento dell'epidemia e la verifica dell'efficacia degli interventi adottati per contrastarla.

- *Definizione di caso*

In ambito epidemiologico rappresenta uno dei momenti essenziali in quanto, una sua definizione condivisa, permette di garantire la massima omogeneità di rilevazione dei soggetti coinvolti. Il suo aggiornamento in corso di epidemia si basa sull'evoluzione delle nuove evidenze scientifiche e delle indicazioni degli organismi internazionali.

Nello specifico il COVID-19 presenta diversi gradi di espressione, dall'assenza di sintomi alle manifestazioni più gravi fino al decesso. I sintomi tipici della malattia sono la febbre, la tosse secca e l'affaticamento e nei casi più invalidanti la dispnea. Nei bambini e nei giovani adulti molte infezioni sono asintomatiche, mentre gli anziani e/o le persone con comorbidità sono a maggior rischio di espressione della malattia in forma grave, fino all'insufficienza respiratoria e quindi alla morte del soggetto.

I criteri clinici permettono di identificare i soggetti sintomatici, mentre appare correlato alla capacità del sistema sanitario la possibilità di identificare le infezioni asintomatiche. Partendo dal presupposto che non è possibile testare continuamente l'intera cittadinanza, ne consegue che i soggetti asintomatici sono evidenziabili esclusivamente mediante l'esecuzione di test diagnostici, che devono essere svolti su una popolazione a rischio aumentato, ma apparentemente totalmente sana. La capacità diagnostica può variare molto sia tra territori, ma anche all'interno dello stesso ambito territoriale, in relazione al sovraccarico del sistema sanitario indotto dalla diffusione della patologia.

Per quanto attiene la definizione di caso di COVID-19 il Ministero della Salute ha recepito le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. La definizione di caso è attualmente così articolata in: sospetto, probabile e confermato:

-*Caso sospetto:*

a) persona con infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria, senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica e con storia di viaggi o residenza in un Paese/area in cui è segnalata la trasmissione locale durante i 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi);

b) una persona con una qualsiasi infezione respiratoria acuta che sia stata a stretto contatto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi;

c) persona con infezione respiratoria acuta grave che richieda il ricovero ospedaliero senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica.

-*Caso probabile*: caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio o inconcludente, utilizzando protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 presso i laboratori di riferimento regionali individuati o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus.

-*Caso confermato*: caso con una conferma di laboratorio per infezione da SARS-CoV-2, effettuata presso il laboratorio di riferimento nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) o da laboratori Regionali di Riferimento indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

- *Prevalenza e incidenza*

Il numero dei soggetti positivi presenti in un determinato giorno che risulta dalla somma delle persone testate e trovate positive con i soggetti già positivi in quella giornata, a cui sono stati sottratti i soggetti guariti o deceduti. Tale indicatore rappresenta il carico sul sistema sanitario della patologia e, se rapportato alla popolazione di un territorio, costituisce la prevalenza in quella determinata giornata (“attuali positivi”).

L'incidenza è definita come il numero di nuovi casi che si manifestano nella popolazione a rischio nell'unità di tempo. I nuovi casi si riferiscono al numero complessivo delle persone con nuova infezione confermata da SARS-CoV-2 diagnosticate ciascun giorno sul territorio italiano (per data di diagnosi). Il numero totale di positivi rappresenta il numero complessivo dei soggetti che si sono infettati e pertanto permette di calcolare l'incidenza cumulativa.

- *Il numero di riproduzione*

Il *numero di riproduzione di base* (R_0) quantifica quanti casi secondari sono attesi a seguito di una singola infezione in una popolazione completamente suscettibile. Rappresenta quindi il numero medio di infezioni trasmesse da ogni individuo infetto ad inizio epidemia in assenza di specifici interventi per il controllo del fenomeno infettivo. R_0 rappresenta quindi il potenziale di trasmissione, o di trasmissibilità di una malattia infettiva non controllata. Viene calcolato sulla base della potenzialità di diffusione, specifica per la via di trasmissione, del numero di contatti di una persona infetta nell'unità di tempo e della durata dell'infettività. Un valore di R_0 maggiore di 1 indica la potenzialità diffusiva dell'agente patogeno, mentre un valore inferiore ad 1 indica una bassa diffusibilità. Tale valore può essere modificato dalle misure preventive atte a diminuire la possibilità di contatto (i.e. mascherine per le patologie a diffusione aerea), il numero di contatti (i.e. isolamento, quarantena) e la durata dell'infettività in comunità (i.e. diagnosi precoce attraverso il tracciamento dei contatti). Queste modifiche permettono il calcolo dell'**R effettivo** (R_e).

Ulteriore indicatore importante in termini epidemiologici è dato dal calcolo del *numero di riproduzione nel tempo* (R_t) che permette di monitorare l'efficacia degli interventi adottati nel corso dell'epidemia. R_t si calcola facendo riferimento al sottogruppo dei casi sintomatici partendo dalla data in cui si sono manifestati i sintomi, quindi **R_t è relativo solo ad una parte della curva e ristretto ad un periodo temporale precedente (circa una settimana).**

Il metodo di calcolo di R_t è significativo se viene calcolato su un numero di infezioni individuate secondo criteri stabili nel tempo. L'individuazione dei casi sintomatici e degli ospedalizzati si basa su criteri costanti ed è quindi strettamente legato alla trasmissibilità del virus. Al contrario, l'individuazione delle infezioni asintomatiche dipende molto dalla capacità di effettuare uno screening da parte del sistema sanitario. Il risultato è che un maggiore o minore aumento dei casi asintomatici trovati potrebbe non dipendere dalla trasmissibilità del virus, ma dal numero di analisi effettuate. Per questi motivi, le stime di R_0 e R_t non tengono conto delle infezioni asintomatiche. Si sottolinea a tal riguardo che l'aumento continuo delle capacità diagnostiche ha aumentato significativamente le probabilità di identificare le infezioni asintomatiche.

- *Tasso di attacco secondario e concetto di contatto stretto*

Un altro indicatore che permette la descrizione epidemiologica di una malattia infettiva è dato dal *tasso di attacco secondario* (SAR, *secondary attack rate*), che permette la definizione della capacità di contrarre l'infezione in individui suscettibili in particolari ambiti ove vi è la possibilità di avere un contatto stretto, come ad esempio le famiglie o in spazi sovraffollati. La definizione di “contatto stretto” è molto articolata ed è valida sia che avvenga con un caso probabile che confermato. In linea generale viene definito contatto stretto un soggetto

convivente o una persona che ha avuto un contatto fisico diretto con un caso di COVID-19 oppure con le sue secrezioni. I criteri da tenere in considerazione nella definizione di contatto stretto sono la distanza con il caso indice (minore di due metri), il tempo di esposizione (maggiore di 15 minuti), la tipologia dell'ambiente (chiuso o aperto) e l'impiego degli idonei dispositivi di protezione individuale (DPI). Appare pertanto evidente che la possibilità di ricercare tutti i contatti nel periodo di incubazione è un fattore cruciale al fine di poter ricostruire tempestivamente la catena di trasmissione e limitare l'ulteriore diffusione della malattia. Questa attività viene definita tracciamento dei contatti (*contact tracing*) e prima dell'introduzione dei vaccini è stata la principale azione di sanità pubblica in grado di contrastare la pandemia.

- *Il coefficiente di dispersione*

Ulteriore indicatore è rappresentato dal coefficiente di dispersione (*fattore K*), che permette di quantificare la variabilità della probabilità che un soggetto infetto ha di diffondere il virus. In pratica, alcuni soggetti sono in grado di infettare un gran numero di persone, mentre altri hanno una capacità nettamente inferiore. Il fattore K è di importanza cruciale per un corretto inquadramento dei cosiddetti eventi di *super diffusione* (*super-spreader*). Se il coefficiente è basso indica che poche persone sono responsabili di una gran parte dei contagi, se il K è alto il numero di persone contagiate da ciascun infetto è uniforme, indicando l'assenza di super-diffusori. Per esempio, nel caso di SARS-CoV il K stimato è stato di circa 0,16, per SARS-CoV-2 in 0,1 mentre al contrario l'influenza “spagnola” aveva un k stimato attorno all'unità, ovvero non diffondeva per *cluster* (gruppi) poiché tutti gli infetti erano altamente infettivi.

Per quanto riguarda COVID-19, sono state segnalate diverse condizioni che consentono agli infetti di divenire dei *super-spreader*, evidenziando così gli elementi che hanno sostenuto la diffusione di SARS-CoV-2. I fattori possono essere individuali (parlare ad alta voce determina una maggiore dispersione), virali (una alta carica virale e la localizzazione del virus nelle vie aeree superiori rendono più probabile l'emissione di *droplets* (gocce di saliva) carichi di particelle virali e quindi infettanti), ambientali (la permanenza in spazi chiusi scarsamente ventilati, la persistenza del virus sulle diverse tipologie di superfici, la densità di popolazione dell'ambiente) e correlati al rispetto delle norme preventive.

Durante le prime fasi dell'epidemia, con la mancanza di conoscenza della patologia, la trasmissione negli ospedali e nelle strutture sanitarie ha avuto un ruolo primario nella diffusione locale. Lavorare in strutture ad alto rischio di contatto con soggetti infetti, l'incremento dei turni lavorativi e la carenza iniziale di DPI, hanno rappresentato le problematiche più rilevanti nell'infezione degli operatori sanitari. Peraltro, è essenziale rilevare come l'utilizzo di adeguate misure di controllo delle infezioni ospedaliere sia in grado di prevenire la trasmissione virale del SARS-CoV-2.

Le Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA), in relazione alle caratteristiche degli ospiti (età e patologie concomitanti) hanno rappresentato un luogo di elevata diffusione della patologia. Altri momenti di diffusione importante sono risultati il domicilio, dove si riducono le misure preventive, ed i centri aggregativi (ristoranti, Bar, scuole ecc).

Ecco quindi che il focus di chi opera il tracciamento dei contatti non si basa esclusivamente sulla sola identificazione delle persone incontrate da un positivo, ma anche nel rintracciamento dei contatti avvenuti quando il soggetto era ancora inconsapevolmente infettivo prima dell'insorgenza dei sintomi, stratificando i rischi in funzione delle condizioni in cui il contatto è avvenuto.

Prevenzione del COVID-19

La prevenzione delle malattie infettive, e pertanto del COVID-19, si può avvalere di strumenti specifici quali l'accertamento diagnostico, i sistemi di sorveglianza e l'utilizzo delle metodiche che permettano di bloccare la catena epidemiologica, e di strumenti specifici tra i quali quello fondamentale rappresentato dalla vaccinazione.

- *Accertamenti diagnostici*

Un aspetto fondamentale nel controllo di un'epidemia è rappresentato dall'identificazione rapida e dall'isolamento degli individui infetti. L'utilizzo dei test diagnostici permette non solo di monitorare l'incidenza e pertanto l'andamento della patologia, ma risulta indispensabile nel controllo della sua trasmissione. L'identificazione precoce dello stato di infezione e dello stato di asintomatico permette infatti l'applicazione delle misure restrittive idonee al controllo della patologia come la quarantena (isolamento del soggetto infetto) e della contumacia (isolamento dei contatti). Il risultato pertanto sarà quello di mitigare ad esempio l'impatto del COVID-19 in determinati contesti ad alto rischio (nelle strutture sanitarie e socio assistenziali) mediante il rilevamento immediato dei gruppi infetti o dei focolai.

La strategia di contrasto alla diffusione virale prevede pertanto il rinforzo della capacità di intercettare in maniera precoce i soggetti infetti (utilizzando i test diagnostici con appropriatezza), lo sviluppo di attività di sorveglianza e l'esecuzione di test di screening sulla popolazione in assenza di sintomi. Ciò permette di rilevare le fonti di contagio, di identificarli nel periodo di contagiosità cercando di bloccare i contatti infetti prima che diventino infettivi, interrompendo la catena di contagi.

Gli aspetti da valutare non saranno esclusivamente legati al test diagnostico (sensibilità e specificità), ma bisognerà tenere in considerazione anche la sostenibilità del sistema, che è estremamente mutevole in relazione alla situazione epidemiologica. Basti pensare come durante il picco pandemico vi sia la necessità di effettuare un numero elevato di test, di dare una risposta in tempi adeguati e di tenere in considerazione la possibilità di approvvigionamento dei kit diagnostici. Seppur l'elevata sensibilità e specificità debba sempre rappresentare il punto di riferimento importante questo non rappresenta l'unico criterio nella scelta del tipo di test da utilizzare in un contesto pandemico. Un esempio della complessità di tali valutazioni risiede nei criteri di appropriatezza delle prescrizioni dei tamponi molecolari, benché sia definita una tecnica gold standard, questi dovrebbero essere utilizzati solo in casi selezionati, poiché è una risorsa costosa e soprattutto limitata nell'unità di tempo. Ecco quindi che un test estremamente sensibile e specifico diviene inutile in termini di sanità pubblica se il suo esito viene fornito in tempi non adeguati poiché impedisce un reale contenimento dei contatti e quindi il controllo delle catene di contagio. L'utilizzo combinato dei vari test disponibili in mercato, nel rispetto dei criteri di appropriatezza ministeriali, permette pertanto di alleggerire il carico dei laboratori di microbiologia, restituendo il risultato in tempi rapidi ai pazienti ed ai Dipartimenti di Prevenzione, andando così a garantire un migliore controllo della patologia nel territorio.

Nello specifico la diagnostica dell'infezione da SARS-CoV-2 è distinguibile in:

-test molecolari: metodica che permette di identificare in modo altamente specifico e sensibile uno o più geni bersaglio del virus presenti nel campione biologico e di misurare in tempo reale la concentrazione iniziale della sequenza target. I saggi in *Real Time PCR* esprimono indirettamente una quantizzazione del materiale genetico rilevato tramite una curva di amplificazione in cui il *Cycle Threshold* o ciclo soglia (Ct) è inversamente proporzionale alla quantità del bersaglio genico ricercato. In base a questo principio, maggiore è il numero delle "molecole stampo" presenti all'inizio della reazione, minore sarà il numero di Ct (replicazioni in PCR) necessari per la lettura positiva del campione stesso;

-test antigenici rapidi: con questa denominazione si identificano differenti test le cui uniche proprietà comuni sono la rapidità dell'esito (massimo 30 minuti) e la ricerca di antigeni, ovvero di proteine del virus. Questi test contengono come substrato anticorpi specifici in grado di legare gli antigeni virali determinando reazioni di chemio-immunofluorescenza con il vantaggio di essere applicabili al "*point of care*" (alla sede del malato). I test antigenici sono di tipo qualitativo (positivo/negativo) e intercettano, tramite anticorpi policlonali o monoclonali, specifici peptidi (porzioni proteiche) della proteina S (Spike) o N (nucleocapside) presenti sulla superficie virale di SARS-CoV-2. Affinché l'esito risulti accettabile in termini di valore predittivo, il Ministero ha indicato i parametri minimi di specificità e sensibilità che i kit dovrebbero avere, rispettivamente non inferiore al 97% e al 90%.

I test antigenici rapidi sono inoltre distinguibili in sottocategorie:

- test immuno-cromatografici o *lateral flow* o di prima generazione;
- test a lettura in fluorescenza o di seconda generazione;
- test in microfluidica o di terza generazione;
- test antigenici di laboratorio;

-test sierologici: rilevano l'avvenuta esposizione al virus nel passato. Evidenziano la presenza di anticorpi contro il virus e, a seconda che si indagano le IgM o le IgG, si ottengono informazioni riferite rispettivamente alle ultime 2 o 3 settimane (IgM) o un periodo antecedente la cui durata non è ad oggi nota per SARS-CoV-2 (IgG). Di maggior interesse sono i test sierologici di neutralizzazione virale.

- *I sistemi di sorveglianza*

La sorveglianza è l'osservazione continua della distribuzione e dell'andamento dell'incidenza di una malattia in una popolazione attraverso la raccolta sistematica, l'analisi e la valutazione dei dati. I sistemi di sorveglianza pertanto permettono di identificare le esigenze di salute della popolazione e le priorità sulle quali intervenire. Le informazioni raccolte sono utili, per esempio, nella valutazione dell'andamento della malattia o dei fattori di rischio, oppure ad approfondire l'influenza dei determinanti della malattia e, non ultimo, a valutare l'efficacia degli interventi e delle politiche sanitarie.

Per quanto attiene il COVID-19 è stata predisposta una sorveglianza integrata che permette una raccolta, il confronto e l'analisi sistematica delle informazioni su tutti i casi di infezione da SARS-CoV-2. Il sistema include tutti i casi di COVID-19 confermati in laboratorio. Il test diagnostico viene oggi eseguito prioritariamente sui casi clinici sintomatici/pauci-sintomatici e ai contatti a rischio, familiari e/o residenziali sintomatici. Il limite pertanto potrebbe ricadere sulla capacità di poter effettuare il tracciamento dei contatti o sulla possibilità di identificare le persone che non sviluppano i sintomi della malattia.

I principali parametri che vengono analizzati sono:

- *soggetti positivi* (totale, incremento giornaliero e nuovi casi): rappresenta il numero di quanti siano stati sottoposti a test e abbiano avuto esito positivo. Da questi si possono calcolare anche il numero di nuovi contagiati in un giorno o periodo;
- *attuali positivi*: è il totale delle persone che sono affette da COVID-19 in un determinato momento. Rispetto al totale dei casi, non comprende i deceduti e i guariti;
- *ricoverati con sintomi* (e incremento giornaliero): soggetti che, essendo risultati positivi al test, presentano sintomi tali da rendere necessario il ricovero in ospedale, ma non da richiedere l'utilizzo della terapia intensiva;
- *ricoverati in terapia intensiva* (e incremento giornaliero): riporta le persone attualmente in terapia intensiva. Il valore puramente numerico non specifica entrate ed uscite, ma indica solo il saldo della giornata;
- *soggetti in isolamento domiciliare*: persone che, non avendo sintomi o avendo sintomi lievi, sono risultate positive all'infezione da SARS-CoV-2 e non possono muoversi dal proprio domicilio fino a che un nuovo tampone non ne accerti la guarigione (quarantena);
- *deceduti*: è il numero delle persone morte dopo aver ufficialmente contratto il Covid-19. Ai fini della sorveglianza l'OMS definisce un decesso per COVID-19 come un decesso risultante da una malattia

clinicamente compatibile in un caso probabile o confermato di COVID-19, la mancanza di una chiara causa di morte alternativa non correlabile al COVID-19 (per esempio, trauma) oppure l'assenza di un periodo di completa guarigione tra la malattia e il decesso;

- *numero persone testate* (per tipologia di test utilizzato e incremento giornaliero): rappresenta il numero dei test svolti totali, per tipologia e eventualmente effettuati in quel giorno;
- *percentuale di positività*: numero di soggetti positivi sui testati per 100. Il valore ci fornisce un indice della pressione sui sistemi di tracciamento dei contatti.

Nel corso della pandemia i servizi deputati alla raccolta dei dati sono localizzati in diversi livelli, dal territorio alle Regioni, che alimentano il data-base del Ministero della Salute e quello della sorveglianza integrata COVID-19 dell'Istituto superiore di sanità (ISS). Mentre il dato del Ministero della Salute viene diffuso giornalmente in forma aggregata, nella piattaforma dell'ISS è disponibile un dato più approfondito con informazioni individuali.

-Misure preventive "personali"

La principale via di contagio di SARS-CoV-2 è quella aerea. Sono però documentate anche trasmissioni per contaminazione ambientale e per via verticale, per quanto quest'ultima si sia dimostrata una eventualità piuttosto rara. La maggior carica virale è stata identificata nelle secrezioni respiratorie, negli aerosol e nelle goccioline di saliva disperse nell'ambiente. Conseguentemente appare evidente come una buona igiene respiratoria possa essere effettuata attraverso il contenimento delle secrezioni respiratorie e riducendo la loro diffusione nell'ambiente o ad altre persone. Le pratiche igieniche includono coprire la bocca e il naso con un fazzoletto o utilizzando il gomito quando si tossisce o si starnutisce, l'utilizzo di una maschera facciale ed eseguire spesso l'igiene delle mani.

L'**utilizzo delle mascherine** assume importanza sia nei soggetti infetti (diminuendo la fonte di contaminazione), sia nelle persone sane (riducendo l'esposizione). Si ricordano:

- a) le *filtering face piece 2* (FFP2) (mascherina facciale filtrante tipo 2) capaci di filtrare il 95% delle particelle di piccole dimensioni riducendo l'esposizione oltre che la diffusione;
- b) le *mascherine chirurgiche* che filtrano efficacemente solo le particelle di grandi dimensioni e riducono maggiormente la diffusione rispetto all'esposizione;
- c) *mascherine di stoffa* che fermano efficacemente solo le goccioline emesse e dovrebbero essere utilizzate in contesti non sanitari in carenza delle altre tipologie di strumentario.

Il ruolo dei fomite (*oggetti inanimati che, se contaminati o esposti a microrganismi patogeni (come batteri, virus o funghi), possono trasferire una malattia infettiva a un nuovo ospite*) nella trasmissione di SARS-CoV-2 resta da definire, ma non può essere escluso, pertanto *il lavaggio frequente delle mani* interrompe la trasmissione delle malattie respiratorie. Tale pratica dovrebbe durare almeno 30 secondi e nel caso si possono utilizzare nel lavaggio soluzioni o gel idroalcolici.

Ulteriore misura preventiva è data dal *distanziamento fisico*, mantenendo una distanza di sicurezza dagli altri. Il termine viene spesso confuso con il più comune "*distanziamento sociale*", che significa ridurre il più possibile i contatti sociali restando a casa e lontano dagli altri, per prevenire la diffusione del COVID-19. Con la fine delle limitazioni nei movimenti e la ripresa delle attività, il distanziamento fisico nei luoghi pubblici diventerà un elemento fondamentale della vita quotidiana e una misura essenziale per ridurre la diffusione della SARS-CoV-2.

- La vaccinazione

Lo sviluppo dei vaccini è iniziato molto precocemente basandosi sulle informazioni ottenute da studi preclinici sviluppati con le precedenti epidemie da coronavirus (SARS e MERS) ed il target individuato come bersaglio ideale è stato immediatamente la proteina di superficie *spike*. Infatti, tale proteina è responsabile del legame con

i recettori ACE2 umani e permette l'infezione. Gli anticorpi che si legano alla proteina spike, ed in particolare al **RBD** (*Dominio del Ricevitore Associazione*), impediscono il legame con la cellula ospite e neutralizzano il virus.

Le fasi di sviluppo del vaccino

Lo sviluppo di un vaccino normalmente può richiedere un periodo molto lungo (anche oltre 15 anni), che inizia con gli studi preclinici a cui fanno seguito le fasi in cui vengono condotti esperimenti preclinici e studi tossicologici più approfonditi (su modelli animali) e si iniziano a sviluppare i processi di produzione. Durante questo processo viene presentata una domanda di un nuovo farmaco sperimentale ed il candidato vaccino entra quindi nelle sperimentazioni di:

- fase I: effettuati su circa 100 individui utili a generare il profilo di sicurezza ed ottenere i dati preliminari di immunogenicità;
- fase II: l'analisi è condotta su poche centinaia di individui, per approfondire ulteriormente l'immunogenicità e determinare una dose appropriata di farmaco e regimi vaccinali ottimali;
- fase III: effettuati in migliaia di individui per determinare l'efficacia e la sicurezza.

Una volta ultimata la fase III viene presentata una domanda di licenza alle agenzie di regolamentazione (i.e. *European Medicines Agency, Food and Drugs Administration*) e se il vaccino viene autorizzato, si inizia la produzione su larga scala.

Lo sviluppo dei vaccini contro il SARS-CoV-2 ha seguito una tempistica accelerata in relazione alla necessità di ottenere risultati in tempi brevi. Le primissime fasi sono state saltate in relazione alle conoscenze acquisite dallo sviluppo iniziale di vaccini per SARS-CoV e MERS-CoV e pertanto in molti casi sono state avviate rapidamente le fasi I/II. Gli studi di fase III sono stati iniziati dopo l'analisi ad interim dei risultati di fase I/II. Le fasi pertanto sono state sovrapposte e talvolta svolte in modo concomitante. Altro aspetto peculiare è stata la contemporanea produzione su larga scala da parte dei produttori di vaccini sulla base del fatto che gli enti autorizzatori /EMA-FDA) accettavano un'efficacia di almeno il 50%.

Vecchie e nuove tecnologie

Nel panorama di sviluppo del vaccino contro il SARS-CoV-2 più di 180 vaccini candidati basati su diverse piattaforme, hanno iniziato lo sviluppo (i dati aggiornati al sito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>). Si sono utilizzati approcci di tipo "tradizionale" (vaccini inattivati o con virus vivo), piattaforme di sviluppo recente (vaccini proteici ricombinanti e vaccini vettoriali) e piattaforme "innovative" (RNA e Vaccini a DNA).

Vaccini vivi attenuati

I vaccini vivi attenuati sono prodotti mediante mutazioni del genoma virale che inducono una perdita della sua patogenicità. L'attenuazione può essere ottenuta adattando il virus a crescere in condizioni sfavorevoli (ad esempio coltivandolo a temperatura più bassa o la crescita in cellule non umane) o mediante la bioingegneria (ad esempio eliminando i geni responsabili del tropismo cellulare). Un vantaggio importante di questi vaccini è che, per il SARS-CoV-2, possono essere somministrati per via nasale inducendo una risposta mucosale, andando così non solo a prevenire la sindrome, ma addirittura l'infezione. Inoltre, la replicazione del virus nell'individuo vaccinato induce una risposta immunitaria verso proteine strutturali e non strutturali. Tuttavia, gli svantaggi di questi vaccini sono da ricercare in eventuali problemi di sicurezza indotti da rare, ma possibili retromutazioni. Sono pochi i vaccini vivi attenuati in sviluppo preclinico (ad esempio sviluppo tra Codagenix e il Serum Institute of India).

Vaccini inattivati

I vaccini inattivati sono prodotti coltivando il SARS-CoV-2 in colture cellulari particolari che determinano l'inattivazione del virus. La loro produzione può essere relativamente semplice, ma può essere limitata dalla necessità di coltivazione del virus che implica diverse capacità produttive e l'obbligo di utilizzare impianti di produzione con livelli di biosicurezza massima (livello 3). Questi vaccini vengono generalmente somministrati per via intramuscolare e possono contenere sostanze adiuvanti. Poiché l'intero virus viene presentato al sistema immunitario del soggetto è probabile che la risposta immunitaria sia rivolta verso le diverse componenti esterne del SARS-CoV-2, garantendo quindi una performance teoricamente più efficace contro le differenti varianti. Ad oggi sono diversi i vaccini appartenenti a questa categoria. I principali sono il Sinovac Biotech in Cina, Sinopharm in Cina e dal Wuhan Inst Biol Products.

Vaccini proteici ricombinanti

I vaccini proteici ricombinanti possono essere suddivisi in vaccini che utilizzano la proteina *spike* completa, vaccini basati sull'RBD e vaccini basati sulle particelle simil virali (*VLP, virus like particle*). Le proteine ricombinanti possono essere prodotte utilizzando diversi sistemi di espressione tra cui le cellule di insetti o di mammiferi, i lieviti e le piante. Il vantaggio principale di questi vaccini è l'assenza di manipolazione di virus vivi durante le fasi produttive oltre al fatto che esiste già una notevole esperienza con altri virus. Gli svantaggi devono essere ricercati nella difficoltà di espressione della proteina spike con effetto sul rendimento produttivo. L'RBD è più facile da esprimere, ma purtroppo è una proteina relativamente piccola quando espressa da sola e, mancando di altri **epitopi** neutralizzanti (*porzioni di virus*), lo rende meno efficace nel caso di mutazioni virali. Molti vaccini proteici ricombinanti contro SARS-CoV-2 sono stati sviluppati, ma, nonostante l'impianto teorico sia comune, questi vaccini sono stati disegnati per riconoscere epitopi diversi della proteina S, mentre alcuni sono attivi anche contro la proteina N.

Vaccini a vettore virale

Il vettore virale viene utilizzato per veicolare l'antigene nel soggetto immunizzato. Si differenziano in vettori replicanti e non replicanti in dipendenza della possibilità di replicazione dello stesso vettore dopo la somministrazione.

- **vaccini a vettori virali non replicanti** (*non replicant viral vector*): rappresentano un grande gruppo di vaccini in fase di sviluppo tipicamente basati su un altro virus che veicola il materiale genetico della proteina spike. Questo viene reso inadatto a replicarsi in vivo a causa della delezione di porzioni del suo genoma. La maggior parte di questi approcci si basa su vettori di adenovirus (AdV), sebbene vengano utilizzati anche altri vettori (parainfluenzali umani, virus influenzali, virus adeno-associati e virus Sendai). Diversi candidati vaccini contro il SARS-CoV-2 si basano sulla tecnologia con vettori non replicanti, tra quelli autorizzati attualmente in Europa ricordiamo il ChAdOx1-S (Vax-zevria di AstraZeneca, basato su un Adenovirus di scimpanzé) e AdV26 (Janssen di Johnson & Johnson).
- **Vaccini a vettori replicanti** sono tipicamente derivati da ceppi di virus attenuati o vaccinali che sono stati ingegnerizzati per esprimere il gene codificante la proteina di interesse, in questo caso la proteina spike. Questo approccio può comportare un'induzione dell'immunità più robusta, poiché il vettore si replica nell'individuo vaccinato. I vettori utilizzabili sono il virus del morbillo, il virus dell'influenza e il virus della stomatite vescicolare.
- **Vaccini a vettori inattivati**: alcuni candidati al vaccino SARS-CoV-2 attualmente in fase di sviluppo si basano su vettori virali che mostrano la proteina spike sulla loro superficie, ma vengono poi inattivati prima dell'uso. Il vantaggio di questo approccio è che il processo di inattivazione rende i vettori più sicuri perché non possono replicarsi, anche in un ospite immuno-compromesso.

Dopo la somministrazione i vettori permettono l'espressione della proteina spike, mentre il vettore inattivato lo presenta sulla superficie, alla quale risponde il sistema immunitario. Il vantaggio è dato dalla mancata manipolazione del SARS-CoV-2 durante la produzione. Uno svantaggio potrebbe essere la presenza di una immunità preesistente nei confronti del vettore.

Vaccini costituiti da acido nucleico

Sono vaccini che sono costituiti dalle informazioni genetiche utili per la produzione della proteina spike del SARS-CoV-2. L'acido nucleico viene inserito nelle cellule umane, che poi producono la copia delle proteine virali.

- **Vaccini a DNA** sono basati su plasmidi che contengono le informazioni per la codifica per la proteina spike, che viene espressa nell'individuo vaccinato. Questi vaccini spesso mostrano una minor immunogenicità e devono essere somministrati tramite specifici dispositivi per renderli efficienti (elettroporatori, *tecniche per aprire dei pori della membrana cellulare per introdurre nelle cellule il DNA o altre sostanze chimiche come chemioterapici*);
- **Vaccini a RNA** presentano l'informazione genetica per l'antigene utilizzando l'mRNA (con modifiche) o un RNA autoreplicante. Il materiale genetico viene solitamente integrato in nano-particelle lipidiche (LNP) che ne permettono l'assorbimento. Attualmente l'EMA ha autorizzato due vaccini a mRNA prodotti da Pfizer e Moderna.

Tali vaccini sono sicuri e facili da sviluppare, per produrli è necessario solo produrre materiale genetico, non il virus. Il problema di questa metodica ad elevatissima tecnologia è la conservazione del prodotto poiché l'm-RNA è una molecola estremamente instabile, per cui si rende necessario conservare il lotto a temperature controllate. Questa tecnologia è stata utilizzata per la prima volta in assoluto nei confronti del SARS-CoV-2.

Bibliografia essenziale

-
- Circolare Ministero Salute 8 gennaio 2021 - *Aggiornamento della definizione di caso COVID-19 e strategie di testing*
 - Circolare Ministero Salute del 15 febbraio 2021 - *Aggiornamento sull'uso dei test antigenici e molecolari per la rilevazione di SARS-CoV-2.*
 - WHO, *Time line: WHO's COVID-19 response* <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
 - Forni, G., Mantovani, A., on behalf of the COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. et al. *COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead.* Cell Death Differ 28, 626–639 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9>
 - WHO, *The COVID-19 candidate vaccine landscape and tracker*, <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
-

Glossario

- **Cluster**: due o più eventi (es. infezioni) che sembrano inizialmente connessi da un criterio spaziale con una data di manifestazione compatibile e che necessitano di un maggiore approfondimento epidemiologico. A seguito dell'analisi possono essere in casi sporadici (es. infezioni comunitarie sporadiche) o in un outbreak di una malattia.
- **Outbreak**: incremento dei casi, per quanto modesto, rispetto al numero di eventi statisticamente attesi in una data popolazione in un dato tempo. Gli eventi presentano sia un link temporale che spaziale, come nel caso dell'insorgenza di sintomi respiratori nel giro di un paio di giorni in diversi studenti di una stessa classe.

- **Spillover**, o salto di specie. È l'evento biologico con cui un patogeno altera il proprio tropismo selettivo. Si basa su alterazioni genetiche che rendono il patogeno infettivo anche per altri individui della nuova specie a seguito quindi di un processo di adattamento.
- **R0**, ovvero il “numero di riproduzione di base”, rappresenta il numero medio di infezioni secondarie prodotte da ciascun individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile, ovvero in una popolazione mai venuta a contatto con il patogeno di interesse. Questo parametro fornisce un indice di trasmissibilità di una malattia infettiva. R0 è funzione della probabilità di trasmissione infetto-soggetto suscettibile, del numero dei contatti del soggetto infetto e della durata della fase infettiva della malattia. In prima ondata, non disponendo di farmaci in grado di ridurre la finestra temporale di infettività né di vaccini, l'unico parametro su cui agire è stato il numero di contatti. Se R0 di una malattia è inferiore di 1, un suo focolaio risulta essere autolimitante (ebola); se R0 è pari ad 1, ogni soggetto infetto mediamente infetterà un soggetto suscettibile; tanto più R0 è maggiore di 1 tanto maggiore sarà il rischio di diffusione della malattia (R0 SARS CoV-2).
- **Rt** è un parametro che descrive il tasso di contagiosità di un patogeno in una popolazione suscettibile dopo l'introduzione di manovre atte a contenere il contagio. Fornisce quindi un indice dell'efficacia del contenimento: se Rt assume valori inferiori a 1, la trasmissione è in riduzione fino ad una ipotetica eradicazione del patogeno nella popolazione; se Rt assume valori maggiori di 1 la curva epidemica è in una fase di crescita, ovvero di diffusione.
- **Re**, il numero di riproduzione effettivo, è un parametro derivato da R0. Esso riflette il numero di infezioni secondarie in una popolazione non completamente suscettibile. Ciò può essere legato per esempio all'introduzione delle mascherine o di vaccini o di una immunità post-guarigione.
- **Contact-tracing**: procedura medica volta all'individuazione di soggetti potenzialmente infetti, ma asintomatici a seguito dell'esposizione ad un caso di positività alla malattia di interesse. Mediante colloquio telefonico si comunica il loro status di rischio e si dispone l'isolamento al fine di interrompere una ipotetica catena di trasmissione tra soggetti asintomatici. Il periodo di quarantena deve essere quantomeno pari al periodo di contagiosità della malattia.
- **Coefficiente di dispersione K**: il fattore descrive quanto la malattia tenda a raggrupparsi in cluster ovvero se questo assume un valore prossimo ad 1, ci informa se tutti i soggetti infetti risultano infettivi e trasmettono la malattia mentre se assume un valore prossimo allo 0, solo alcuni soggetti trasmettono la malattia con un comportamento altamente infettivo. Tali soggetti in lingua inglese sono detti super-spreader, super diffusori in italiano.
- **Fomite**: oggetto inanimato che, se esposto ad un patogeno, può divenire sorgente di nuove infezioni. Per COVID-19, il ruolo della contaminazione ambientale nella propagazione della malattia non è ancora risolto, per cui si conservano valide ed attuali le norme igieniche di periodico lavaggio delle mani, detersione delle superfici con solventi alcolici e ricircolo dell'aria ambientale.
- **Super-spreader** o grandi diffusori: sono i soggetti infetti che per ragione di caratteristiche individuali, comportamentali o ambientali hanno la capacità di diffondere l'infezione a numeri elevati di soggetti suscettibili.
- **Folding proteico**, ovvero la conformazione tridimensionale assunta delle proteine per effetto delle polarità espresse dai singoli amminoacidi che la compongono. Lo studio della conformazione tridimensionale di una proteina risulta essenziale per comprenderne la biologia, ovvero comprendere le più intime meccaniche dei suoi domini dotati di attività enzimatica o siti di legame. Alterazioni della sequenza primaria per mutazioni puntiformi, come avviene nello sviluppo delle varianti, possono alterare la capacità di legame del Receptor Binding Domain alterando le proprietà biologiche del virus.
- **Receptor Binding Domain**, dominio, ovvero una unità funzionale di una proteina che possiede intrinsecamente la capacità di legare specificamente un recettore. Lo sviluppo di anticorpi che vanno a legare

questa specifica regione determina su un piano teorico l'impossibilità di infettarsi o l'abbattimento della viremia.

- **recettore ACE2**: angiotensin-convertingenzyme 2, recettore mediante cui sembra avvenire il contagio da SARS CoV-2.
- **Epitopo ed antigene**: dicesi antigene una molecola in grado di essere legata da anticorpi specifici. L'epitopo è la specifica sequenza dell'antigene legata da uno specifico anticorpo.

DOMANDE A RISPOSTA MULTIPLA

1 SARS CoV, MERS CoV e SARS CoV-2 sono tre coronavirus appartenenti al genere:

- alfa
- beta
- delta
- gamma

2 Quale dei seguenti recettori è legato da SARS CoV2 nel suo processo infettivo?

- Insulin-likegrowthfactor1receptor (IGF1R)
- tollikereceptor (TLR)
- recettore del GABA
- recettore dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2 receptor)

3 I programmi di screening servono ad individuare i soggetti:

- sintomatici
- asintomatici

4 Tra i seguenti, quale è l'informatore sull'efficacia delle strategie di contenimento attuate per contenere una infezione?

- R0
- Rt
- Re
- K

5 L'utilizzo corretto ed intensivo dei test diagnostici consente:

- a) l'individuazione precoce dei soggetti asintomatici positivi
- b) l'interruzione delle catene di contagio con l'isolamento dei positivi
- c) il monitoraggio periodico dell'incidenza
- d) tutte le precedenti

b) rotavirus

c) virus parainfluenzale

d) coronavirus

6 La mascherina chirurgica trova la sua utilità nel:

- a) garantire la prevenzione del contagio
- b) filtrare il virus dall'aria inspirata
- c) riscaldare il mento
- d) nessuna delle precedenti

7 Il lavaggio delle mani è una pratica:

- a) da ripetere prima dei pasti
- b) evitabile indossando dei guanti in vinile/nitrile
- c) raccomandata e dovrebbe durare per almeno 30 secondi se si utilizzano acqua e sapone
- d) superata dall'introduzione dei gel idro-alcolici

8 Nello sviluppo di un nuovo farmaco è la fase in cui viene studiato quale sia il dosaggio più opportuno:

- a) fase 1
- b) fase 2
- c) fase 3
- d) fase 4

9 I vaccini Comirnaty di Pfizer e BioNTech e quello prodotto da Moderna, si basano su tecnologia:

- a) cDNA
- b) mRNA
- c) vettore virale non replicanti
- d) virus inattivato

10 I vaccini VaxVeria di AstraZeneca e Janssen di Johnson & Johnson sono entrambi basati su un vettore virale a base di:

- a) adenovirus

Risposte esatte: 1/b - 2/d - 3/b - 4/b - 5/d - 6/d - 7/c - 8/b - 9/d + 10/a

3. FATTORI PROGNOSTICI E RUOLO DEGLI SCORE PREDITTIVI DI OUTCOME IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2

1) Pierluigi Viale – 2) Sara Tedeschi

1) Professore ordinario di Malattie Infettive.

2) Ricercatrice a tempo determinato tipo b in Malattie Infettive

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università di Bologna

Riassunto

L'infezione da SARS-CoV-2 può manifestarsi con fenotipo clinico proteiforme e con un ampio spettro di gravità, da forme asintomatiche, che non richiedono terapie, a forme che comportano la necessità di ospedalizzazione, fino a quadri di peculiare gravità con necessità di ricovero in Terapia Intensiva e significativo rischio di mortalità.

Poiché anche le forme più gravi possono esordire con sintomi aspecifici non patognomonici rispetto all'evoluzione clinica, è fondamentale disporre di più strumenti idonei a stimare il rischio di sviluppare una malattia grave ed andare incontro a decesso, al fine di prendere le decisioni più appropriate in merito all'ambiente di cura (gestione domiciliare o ricovero ospedaliero) ed all'approccio terapeutico.

A tal scopo, fin dalle prime fasi della pandemia sono stati condotti numerosi studi su differenti coorti di pazienti, con l'obiettivo di identificare le variabili predittive di risultato clinico (outcome), inteso in termini di progressione verso condizioni di criticità tali da rendere necessario il ricovero in terapia intensiva, ovvero in termini di rischio di morte. In tali studi sono state prese in considerazione molteplici variabili, quali le caratteristiche demografiche dei pazienti, le patologie concomitanti, le modalità e il timing di presentazione clinica, i quadri radiologici, le alterazioni dei parametri bioumorali e le variazioni dei parametri emogasanalitici.

Attraverso la combinazione di alcuni di questi fattori prognostici sono stati quindi elaborati più score predittivi di outcome, il cui scopo è esprimere una situazione clinica complessa attraverso un punteggio, in base al quale stimare il rischio individuale del paziente affetto da COVID-19 di sviluppare una forma severa di malattia o di andare incontro a decesso.

In questo capitolo verranno analizzati i fattori prognostici del COVID-19 e presentati i principali punteggi predittivi di risultato clinico finora elaborati.

GRAVITÀ CLINICA DI COVID-19 E RISCHIO DI MORTE

L'infezione da SARS-CoV-2 può manifestarsi con un diverso spettro di gravità clinica. In particolare, si distinguono:

- *L'Infezione asintomatica*: la persona infettata si presenta in condizioni di benessere, l'infezione è rilevabile unicamente tramite test microbiologici.
- *La Forma lieve*: la persona infettata presenta sintomi sistemici lievi (es. febbre, tosse, malessere) in assenza di segni radiologici di polmonite. Queste persone, generalmente, non necessitano di ricovero

ospedaliero.

- *La Forma moderata*: la persona infettata presenta febbre e sintomi respiratori, in presenza di segni radiologici di polmonite. Queste persone possono richiedere ricovero ospedaliero per la gestione dell'infezione, in particolare se presentano già altre patologie al momento della diagnosi di COVID-19.
- *La Forma severa*: la persona infettata presenta febbre e sintomi respiratori, in presenza di segni radiologici di polmonite, più almeno uno dei 3 criteri seguenti: frequenza respiratoria >30 atti/minuti, saturazione periferica di ossigeno <93% in aria ambiente, PaO₂/FiO₂ <300 mmHg. La gestione di questi casi deve essere effettuata in ambiente ospedaliero.
- *La Forma critica*: la persona infettata presenta uno dei criteri seguenti: insufficienza respiratoria con necessità di ventilazione meccanica invasiva, shock settico, sindrome da insufficienza multiorgano. Questi pazienti richiedono ricovero in Terapia Intensiva.

Da studi condotti in diverse realtà epidemiologiche, prevalentemente durante la prima ondata epidemica, risulta che i casi di malattia severa rappresentino indicativamente il 15% del totale, mentre i casi di malattia in forma critica il 5%.

Complessivamente, circa il 30% delle persone in cui viene diagnosticato il COVID-19 viene ricoverata in ospedale, e di queste circa il 20% potrebbe avere necessità di un supporto ventilatorio. Nell'interpretazione di questi dati, comunque, bisogna tenere conto del rischio di sovrastima, correlato al fatto che i pazienti con sintomatologia più grave hanno una probabilità più elevata di essere sottoposti ad un test diagnostico.

Relativamente al rischio di decesso per COVID-19, nei diversi paesi sono stati riportati tassi grezzi di letalità (percentuale di decessi associati al COVID-19 tra le infezioni confermate da SARS-CoV-2) molto variabili, dallo 0,5 al 10%. Su tali valori influiscono diversi fattori, fra cui devono essere certamente ricordati: le politiche di diagnosi (se l'infezione viene diagnosticata solo nei casi gravi, la mortalità risulterà più elevata), le caratteristiche della popolazione infettata (es. età avanzata che aumenta il rischio di mortalità) e la fase della pandemia durante la quale viene rilevato il dato.

FATTORI PROGNOSTICI DI COVID-19

Conoscere i fattori prognostici che influenzano l'outcome dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 è utile per definire al meglio la prognosi e le strategie terapeutiche.

Il clinico che gestisce pazienti con diagnosi di COVID-19 può trovarsi infatti di fronte a due scenari clinici tipici:

1. *Paziente con malattia non severa*, per il quale è utile conoscere la probabilità di sviluppare una malattia severa per ottimizzarne la gestione (es. osservazione in regime di ricovero o gestione domiciliare, prescrizione di terapie versus solo osservazione clinica).
2. *Paziente con malattia severa*, per il quale è utile conoscere la probabilità di evolvere verso una forma critica e di morire a causa dell'infezione, per poter eventualmente adottare un approccio terapeutico più aggressivo.

A tal fine, numerosi parametri (clinico-demografici, radiologici e di laboratorio) sono stati finora valutati in relazione all'outcome di COVID-19. Per alcuni di essi la correlazione con l'outcome è ormai universalmente accettata (es. età), mentre per la maggior parte il valore predittivo rimane incerto e acquisisce valore non tanto

singularmente, quanto all'interno di una valutazione complessiva.

Età

L'età rappresenta un fattore prognostico estremamente importante. Fin dall'inizio della pandemia, è stato subito chiaro come l'infezione sintomatica fosse più frequente negli adulti/anziani e come i pazienti di età più avanzata sviluppassero più spesso una malattia severa. Di conseguenza, anche i tassi di ospedalizzazione e la mortalità fra i pazienti con diagnosi di COVID-19 risultano direttamente proporzionali all'età. In particolare, fino al 90% dei decessi si verifica in pazienti con una età >64 anni ed il tasso di mortalità fra i pazienti di età >80 anni risulta fino a 20 volte più alto rispetto a quello di pazienti appartenenti alla fascia di età tra i 50-59 anni.

Genere ed etnia

L'appartenenza al genere femminile risulta protettiva sia sullo sviluppo di malattia severa che sulla mortalità. Tale dato è stato confermato in numerosi studi condotti in varie aree geografiche, che hanno mostrato come gli individui di sesso maschile siano invariabilmente risultati più spesso affetti da forme severe ed abbiano presentato una mortalità più elevata. In realtà è verosimile che il ruolo del sesso come fattore prognostico sia correlato alla maggiore presenza di co-morbilità nella popolazione maschile anziana.

Anche l'etnia è risultata correlata all'outcome. Studi condotti prevalentemente negli Stati Uniti e nel Regno Unito hanno evidenziato un numero più elevato di infezioni ed una maggiore mortalità fra persone appartenenti a minoranze etniche; tali riscontri sono verosimilmente ascrivibili a condizioni di svantaggio socio-economico in cui si trovano spesso questi gruppi, con conseguenti disparità nei determinanti sociali di salute (es. sovraffollamento abitativo, ridotto accesso ai servizi sanitari).

Patologie concomitanti

Quello delle co-morbosità è stato un argomento che ha suscitato grande interesse nella comunità scientifica.

È appurato che la presenza di specifiche patologie croniche di base si associ ad un rischio più elevato di sviluppo di una forma di malattia severa e di un più alto rischio di mortalità nei pazienti con diagnosi di COVID-19. Ciò è vero in particolare in presenza di co-morbosità multiple, in quanto l'impatto dell'infezione può essere più severo in presenza di una ridotta riserva funzionale a carico di più organi e apparati. In numerose casistiche, infatti, la mortalità globale è risultata, a parità di genere ed età, significativamente inferiore nei pazienti senza co-morbosità.

Il Center for Disease Control and Prevention (CDC) ha stilato una lista di patologie che rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di una malattia severa. Tali patologie sono rappresentate da: neoplasie, una malattia cerebrovascolare, un'insufficienza renale cronica, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, il diabete mellito di tipo I e di tipo II, le cardiopatie (scempenso cardiaco, coronaropatia, cardiomiopatie), l'obesità, la gravidanza, il fumo di sigaretta. Anche le seguenti condizioni risultano associate ad un rischio aumentato di malattia severa, sebbene gli studi a supporto di tali evidenze siano meno solidi: la sindrome di Down, l'infezione da HIV, le patologie neurodegenerative e la demenza, l'anemia falciforme, il trapianto di organo solido e di midollo, l'uso a lungo termine di steroidi o di altri farmaci immunosoppressori.

Presentazione clinica

Secondo una revisione sistematica della letteratura che ha considerato 148 diversi studi, comprendenti oltre 25.000 pazienti, i sintomi più comuni in corso di COVID-19 sono risultati la febbre, la tosse secca e l'astenia, presenti nel 78%, 57% e 31% dei casi, rispettivamente. La presenza/assenza di tali sintomi, tuttavia, non risulta di per sé predittiva del rischio di sviluppo di una malattia severa.

La presenza di dispnea ed in particolare di ipossia all'esordio, invece, assume il ruolo di fattore prognostico negativo, così come la febbre persistente >38,5 °C.

Parametri di laboratorio

Le alterazioni dei parametri di laboratorio più comuni fra i pazienti con COVID-19 sono rappresentate dalla linfopenia, l'elevazione dei marcatori di infiammazione (in particolare la proteina C reattiva e la ferritina), della lattico-deidrogenasi (LDH) e degli enzimi epatici. Un elevato valore prognostico hanno altresì le anomalie della coagulazione.

Sebbene nei pazienti con malattia severa siano state riscontrate alterazioni di laboratorio più marcate, non esistono dei veri e propri "valori soglia" dei singoli parametri di laboratorio che permettano di per sé di identificare i pazienti a rischio di una progressione verso una forma grave di malattia. Tuttavia sulla base degli studi finora condotti possono essere considerate maggiormente indicative di alto rischio di malattia severa le seguenti alterazioni: la linfocitopenia severa (<800-1000/mmc), il D-dimero >1000 ng/mL, la proteina C reattiva >10 mg/dL, la troponina e il CPK oltre 2 volte il valore soglia.

Complessivamente la PCR appare il parametro che correla in maniera più significativa con il rischio di sviluppare una forma critica di malattia. Diversi studi hanno valutato i valori di citochine infiammatorie, in corso di malattia: l'interleukina 6 e il TNF (*Tumor Necrosis Factor*) alfa sono risultati indipendentemente associati a maggior rischio di morte e la loro cinetica in corso di malattia è anche stata proposta come strumento di monitoraggio del decorso clinico e della risposta ai trattamenti.

La linfopenia è l'alterazione di laboratorio più frequente nei pazienti con COVID-19; la gravità della linfopenia è correlata con una maggior probabilità di sviluppare una malattia severa, analogamente a quanto già osservato in corso di infezione da SARS-CoV-1. La linfopenia è correlata ad una transitoria deplezione dei linfociti T.

Anche la *piastrinopenia* è un evento relativamente frequente nei pazienti con COVID-19 (descritta una prevalenza complessiva intorno al 12%). I pazienti con piastrinopenia presentano un rischio 3 volte maggiore di andare incontro ad un ricovero in Terapia Intensiva ed a decesso.

Quadro radiologico

Poiché il COVID-19 è una patologia che si esprime invariabilmente con un coinvolgimento polmonare, fin dalle prime fasi della pandemia sono stati analizzati i pattern radiologici, con particolare riferimento al quadro ecografico ed alla tomografia computerizzata.

L'ecografia rappresenta una tecnica di imaging molto importante per la gestione dei pazienti con COVID-19, trattandosi di una metodica che non espone a radiazioni e che può essere svolta al letto del paziente. L'esecuzione dell'ecografia permette di calcolare il cosiddetto LUS score [*Lung UltraSound score*] (punteggio da 0 a 60, che si ricava attribuendo un valore numerico alle alterazioni ecografiche riscontrate) che, nei pazienti con COVID-19, è stato associato ad un maggior rischio di mortalità.

Analogamente, esiste anche il cosiddetto CT score, che si basa su una valutazione semiquantitativa del coinvolgimento polmonare in corso di COVID-19 dimostrato alla TC del torace, ed anch'esso è direttamente proporzionale al rischio di mortalità. (2)

GLI SCORE PROGNOSTICI

Allo scopo di allocare al meglio le risorse farmacologiche e di ottimizzare l'utilizzo delle strutture di ricovero, fin dalle prime fasi della pandemia sono stati elaborati numerosi score prognostici, con l'obiettivo di identificare precocemente i pazienti con COVID-19 a rischio più elevato di peggioramento o morte.

Gli score prognostici o modelli predittivi applicati alle malattie da infezione combinano variamente più caratteristiche di un paziente, quali dati demografici, co-morbosità, presentazione clinica, parametri di laboratorio o radiologici, dati microbiologici, trasformandole in variabili predittive, pesate in termini di valore predittivo in base ad una analisi multivariata rispetto ad una variabile dipendente, quale la probabilità di essere affetto da una determinata patologia, ovvero di avere una specifica eziologia, ovvero di andare incontro ad un determinato evento, quale il peggioramento clinico, la mancata guarigione o il decesso.

Nel caso dell'infezione da SARS-CoV-2 lo scopo degli score è definire, fin dalle prime ore di ricovero in una struttura assistenziale, il rischio di sviluppare una forma severa di malattia, odi andare incontro a decesso.

Una prima revisione della letteratura condotta nel luglio del 2020 ha identificato 107 score prognostici, variamente finalizzati a predire la mortalità, la progressione verso forme severe di malattia, il ricovero in terapia intensiva, la necessità di ventilazione meccanica, l'intubazione, la durata della degenza. Questi strumenti presentavano una serie di limiti metodologici legati soprattutto al fatto che fossero stati sviluppati su casistiche relativamente poco numerose, che avessero problemi di selezione dei pazienti e che fossero spesso privi di una solida descrizione dei metodi statistici utilizzati per l'elaborazione e la necessaria validazione esterna.

La qualità degli score prodotti nel periodo successivo è progressivamente migliorata anche se, ad oggi, non esiste ancora uno strumento ottimale che possa essere utilizzato universalmente.

Tendenzialmente la maggior parte degli score sono stati elaborati su pazienti ospedalizzati, distinguendosi in score predittivi di sviluppo di malattia severa e di mortalità. Di seguito viene riportata una breve descrizione di quelli più accreditati.

Score predittivi di sviluppo di malattia severa

CALL

È stato elaborato su una casistica retrospettiva relativa a 208 pazienti ospedalizzati per COVID-19 presso due ospedali a Pechino, arruolati consecutivamente dal 20 gennaio al 22 febbraio 2020.

Predice lo sviluppo di malattia severa, definita come $FR \geq 30$ atti/min, $SatO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$ o necessità di ventilazione meccanica o peggioramento radiologico documentato mediante TC torace durante l'osservazione. Considera i seguenti parametri: co-morbosità (assenti: 1 punto, presenti: 4 punti), età (≤ 60 anni: 1 punto, > 60 anni: 3 punti), valore LDH, linfociti totali. Un punteggio ≤ 6 si associa a rischio molto basso di evoluzione sfavorevole.

Le co-morbosità che vengono considerate sono l'ipertensione arteriosa, il diabete, le patologie cardiovascolari, le malattie polmonari croniche, l'infezione da HIV.

COVID-GRAM

È stato definito in base ad una casistica retrospettiva multicentrica comprendente 1590 pazienti ospedalizzati e validato poi su 710 pazienti, dal 21 novembre 2019 al 31 gennaio 2020 in Cina.

Predice lo sviluppo di malattia critica, definita come ricovero in terapia Intensiva, necessità di ventilazione meccanica invasiva o morte.

I parametri considerati sono: anomalie all'Rx torace, età, emottisi, dispnea, alterazioni dello stato di coscienza, numero di patologie concomitanti, storia di neoplasia, rapporto neutrofilo/linfociti, valori di LDH e bilirubina.

PREDICO

Predice il verificarsi di insufficienza respiratoria severa (definita come: $SpO_2 < 93\%$ con FIO_2 pari al 100%, frequenza respiratoria > 30 atti/min, distress respiratorio) nei pazienti ricoverati per COVID-19. È stato elaborato su una casistica multicentrica di pazienti consecutivi (coorte di derivazione $n = 644$, coorte di validazione $n = 469$), ospedalizzati dal 22 febbraio al 3 aprile 2020 presso 11 ospedali italiani.

I parametri considerati sono: età ≥ 70 anni (1 punto), febbre > 38 °C al momento della ospedalizzazione (1 punto), obesità (1 punto), frequenza respiratoria ≥ 22 atti/min (1 punto), linfociti $< 900/mm^3$ (1 punto), proteina C reattiva ≥ 10 mg/dL (2 punti), LDH ≥ 350 U/L, creatinina ≥ 1 mg/dL. Il valore di *cut-off* per distinguere i pazienti ad alto e basso rischio è pari a 3. In base ad una recente metanalisi è stato giudicato uno degli score di maggiore affidabilità rispetto al rischio di aggravamento clinico.

SCORE di Ryan e coll.

Interessante per la possibile applicazione clinica per identificare i pazienti a rischio di evoluzione verso una malattia severa in un contesto extra-ospedaliero. È il modello predittivo elaborato da Ryan *et al* su una coorte di pazienti che sono risultati positivi al tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2 alla presentazione in Pronto Soccorso.

Tale modello tiene conto unicamente di dati demografici, patologie pre-esistenti e presentazione clinica e si presta pertanto ad una applicazione in contesti extra-ospedalieri, dove non possono essere disponibili indagini radiologiche o esami di laboratorio (es. ambulatorio del medico di medicina generale, triage telefonico). I parametri risultati associati al rischio di sviluppare una malattia severa impiegati per lo score sono età, condizione di immunodepressione, dispnea, sesso maschile ed insufficienza renale cronica. La malattia severa è definita come necessità di ricovero in terapia intensiva (TI), ventilazione meccanica, morte, dimissione verso hospice. Questo modello predittivo potrebbe costituire uno strumento di primo livello per identificare precocemente i pazienti più a rischio, da indirizzare verso le strutture ospedaliere per indagini più approfondite.

Score predittivi di mortalità

MuLBSTAscore [https://www.msmanuals.com/medical-calculators/MuLBSTA_Score.htm]

Merita di essere citato in quanto è stato uno dei primi ad essere utilizzato per stratificare il rischio di mortalità dei pazienti con COVID-19, pur non essendo specifico per tale malattia, in quanto elaborato su una casistica retrospettiva monocentrica di 528 casi di polmonite virale documentata microbiologicamente, seguiti presso un ospedale di Shanghai da maggio 2015 a maggio 2019.

Predice efficacemente la mortalità a 90 giorni dalla diagnosi e considera i seguenti parametri: presenza di infiltrati multilobari (5 punti), linfociti totali $< 800/mm^3$ (4 punti), occorrenza di super-infezione batterica (4 punti), tabagismo attivo (3 punti), tabagismo pregresso (2 punti), ipertensione arteriosa (2 punti), età ≥ 60 anni (2 punti). I pazienti vengono identificati ad alto rischio quando il punteggio supera il valore di 11.

Quando applicato su pazienti con COVID-19 ha mostrato un potere discriminativo migliore rispetto agli score normalmente utilizzati nei pazienti con polmonite comunitaria per predire un outcome sfavorevole, quali il CURB-65 e il *Pneumonia Severity Index* [<https://www.mdcalc.com/psi-port-score-pneumonia-severity-index-cap>].

Il **CURB-65**, noto anche con il nome di **criteri di CURB**, è uno strumento di previsione clinica che è stato validato per predire la mortalità nella polmonite acquisita in comunità. Il CURB-65 si basa su uno strumento precedentemente chiamato punteggio di CURB ed è raccomandato dalla *British Thoracic Society* per la valutazione della gravità di pazienti affetti da polmonite. Il principale vantaggio del CURB-65 probabilmente risiede nella sua facile applicabilità: si basa infatti su alcuni semplici criteri, facilmente identificabili e misurabili da qualsiasi clinico.

Il punteggio è un *acronimo* per ognuno dei fattori di rischio misurati. Ogni fattore di rischio viene conteggiato con un punto, per un punteggio massimo di 5.

- Confusione di nuova insorgenza.
- Urea >7 mmol/L (43 mg/dL) o B.U.N. (*Blood Urea Nitrogen*) >19 mg/dL.
- Respiro (frequenza respiratoria) uguale o superiore a 30 atti per minuto.
- Blood pressure (pressione arteriosa): PAS (pressione arteriosa sistolica) ≤90 mmHg o PAD (pressione arteriosa diastolica) ≤60 mmHg.
- 65 anni di età o superiore.

4C mortality score [<https://www.mdcalc.com/4c-mortality-score-covid-19>]

È stato elaborato al fine di predire la mortalità intra-ospedaliera, su una amplissima casistica di pazienti ospedalizzati per COVID-19 in 260 ospedali nel Regno Unito fra il 6 febbraio e il 20 maggio 2020 (coorte di derivazione n = 35463, coorte di validazione n = 22361).

I parametri considerati sono l'età, il genere, il numero di co-morbidità, la frequenza respiratoria, la saturazione periferica di ossigeno, il *Glasgow Coma Scale*, i valori di azotemia e di proteina C reattiva. Permette di identificare 4 gruppi di pazienti: basso rischio (0-3 punti; mortalità 1,2%), rischio intermedio (4-8 punti; mortalità 9,9%), alto rischio (9-14 punti; mortalità 31,4%), rischio molto alto (punteggio ≥15, mortalità 61,5%).

Q-COVID

Rappresenta lo score definito sulla casistica più ampia e con la metodologia più corretta. Predice l'ospedalizzazione e la mortalità dei pazienti con diagnosi di COVID-19. È stato elaborato su una casistica di oltre 6 milioni di pazienti nel Regno Unito e tiene conto di età, sesso, etnia, condizioni sociali ed una serie di patologie concomitanti. È uno strumento complesso, non validato al di fuori del Regno Unito, che è stato proposto più per applicazioni di Sanità Pubblica che per una valutazione del rischio a livello del singolo paziente.

SCORE di MORTALITÀ per PAZIENTI RICOVERATI IN TERAPIA INTENSIVA

Il sottogruppo dei pazienti con COVID-19 ricoverato in Area critica è stato ovviamente oggetto di numerosi studi clinici e, benché non siano stati sviluppati score dedicati esclusivamente a questo tipo di pazienti, sono stati identificati dei fattori prognostici specifici.

In uno studio italiano che ha incluso 391 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica per COVID-19 ricoverati in 15 reparti di terapia Intensiva dal 22 febbraio al 4 maggio 2020, sono stati identificati i fattori correlati a ventilazione meccanica prolungata e a mortalità. Oltre ai fattori già noti come età, rapporto PaO₂/FiO₂, valore di SOFA score, il verificarsi di eventi cardiovascolari, di polmonite e di insufficienza renale, emergono due ulteriori variabili predittive di outcome sfavorevole: un valore di D-Dimero >4 volte il limite di norma, espressione del rischio micro/macro trombotico a livello polmonare, che indentifica il valore prognostico negativo della coagu-

lopatia associata a COVID-19, e un bassa compliance polmonare (<40 mL/CmH₂O) durante i primi 5 giorni di ventilazione meccanica. Tale parametro rappresenta la relazione pressione-volume dell'apparato respiratorio, ossia la capacità del polmone di modificare il proprio volume in relazione alle variazioni della pressione. La presenza contemporanea di entrambi i fattori condiziona un rischio di mortalità estremamente elevato, indipendentemente dalla presenza di cofattori prima citati.

Merita infine menzione uno studio olandese che ha considerato 1152 pazienti ricoverati da marzo 2020 a gennaio 2021; l'età si conferma come il fattore più importante nel predire l'outcome dei pazienti ricoverati in TI (Terapia Intensiva), con una mortalità che aumenta linearmente a partire dai 54 anni. Gli altri parametri che risultano associati ad un out come sfavorevole sono correlati alla ventilazione meccanica, ossia al valore del pH ematico, al rapporto PaO₂/FiO₂ (P/F) e alla *driving pressure*. Condizioni di acidosi metabolica, un basso rapporto P/F e *driving pressure* elevata si associano a maggiore durata di ventilazione meccanica e mortalità statisticamente superiori.

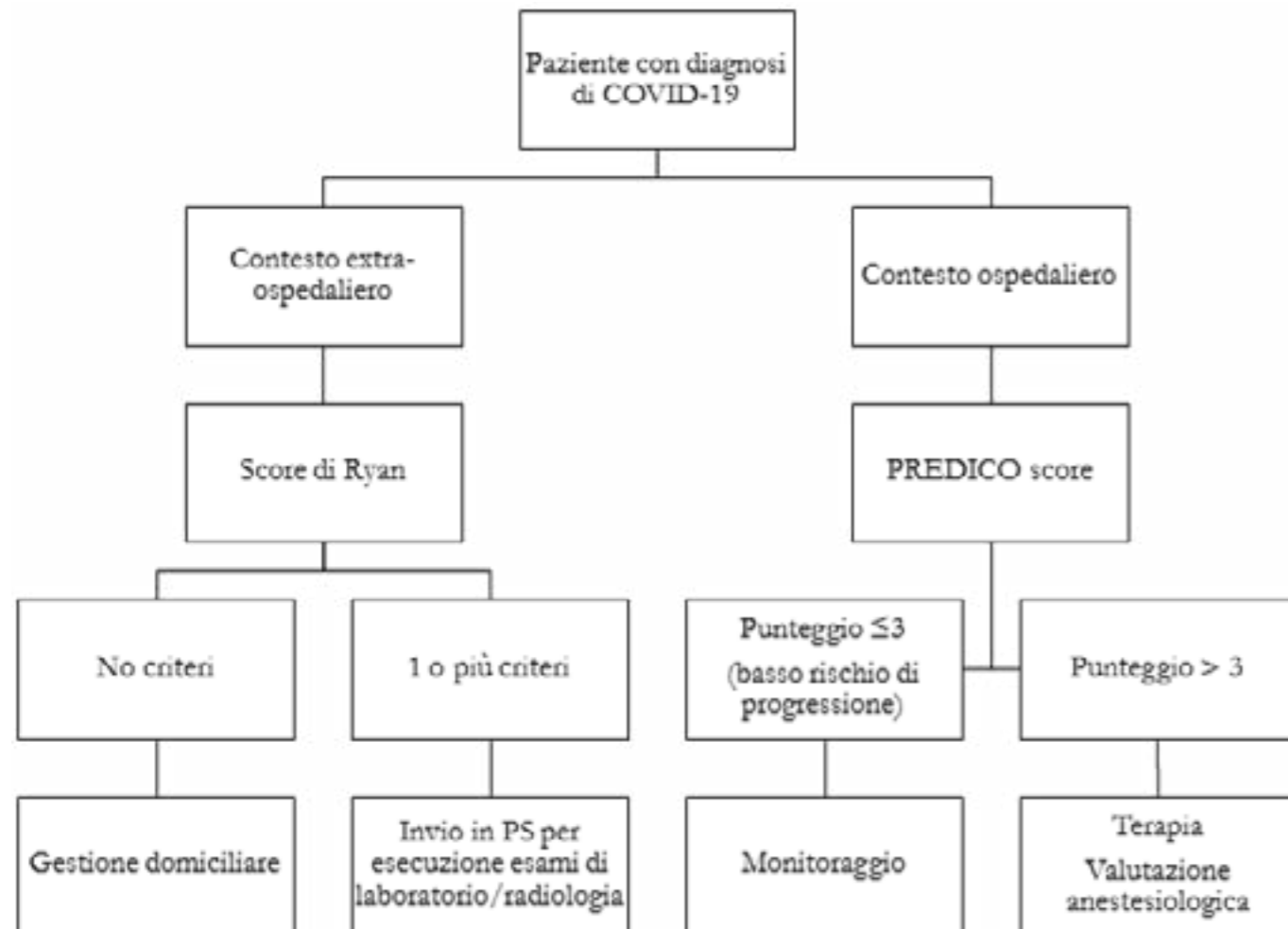
GLOSSARIO

Sindrome da insufficienza multiorgano	Condizione caratterizzata dall'insorgenza acuta di una o più alterazioni delle funzioni degli organi di un paziente
LUS score	Punteggi per area [polmone destro: lobo superiore, medio, inferiore- Polmone sinistro: lobo superiore, inferiore] - PUNTEGGIO: 0 Nessun impegno, 1 Impegno del 1-25%, 2 Impegno dl 26-50%, 3 Impegno del 51-75%, 5 Impegno >75%. Assegnare un valore da 0 a 4 per ogni campo polmonare a seconda della % di parenchima coinvolto.
PaO ₂ /FiO ₂	PaO ₂ significa pressione parziale arteriosa dell'Ossigeno che può essere considerata come la "quantità" di Ossigeno disciolto nel sangue arterioso. FiO ₂ è la frazione di Ossigeno nella miscela di gas inspirati. Può assumere valori teorici da 0 (nessuna componente di Ossigeno) a 1 (Ossigeno puro). In genere il valore minimo è 0,21 (Corrispondente all'aria, dove l'Ossigeno è il 21%), via via a salire fino al 100%. Il rapporto PaO ₂ /FiO ₂ è indicativo della gravità dell'insufficienza respiratoria in atto. In condizioni normali tale rapporto è intorno a valori di 450; è francamente patologico per valori inferiori a 300.
SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)	È una scala di punteggio che serve a verificare le condizioni cliniche del paziente. Viene utilizzato per determinare il livello di disfunzione d'organo e il rischio di mortalità nei pazienti in terapia intensiva.
Glasgow Coma Scale	È uno strumento standardizzato per la valutazione del deterioramento del livello di coscienza dell'individuo, segno clinico di danno cerebrale. Può assumere valori che variano da un minimo di 3 ad un massimo di 15. Il valore di 15 è quello che si ottiene in caso di paziente cosciente, mentre valori uguali o inferiori ad 8 rappresentano uno stato di coma.

Driving pressure	Definita dalla differenza tra la Pressione di Plateau e la PEEP ($P_{plat} - PEEP$). È la pressione che si viene a generare a seguito dell'impiego di un determinato valore di V_t [Volume tidale = Volume d'aria che entra o esce dall'apparato respiratorio durante ogni ciclo respiratorio normale], responsabile dell'apertura di zone collassate alla fine dell'espiazione.
------------------	--

ALGORITMO DECISIONALE

Premesso che i pazienti con infezione da SARS-CoV-2 asintomatica non richiedono interventi terapeutici e devono unicamente essere monitorate per verificare l'insorgenza di sintomi e che i pazienti con COVID-19 in forma severa e critica devono essere gestiti in ambiente ospedaliero in un contesto di Terapia Intensiva, per la valutazione dei pazienti con diagnosi di COVID-19 in forma lieve-moderata potrebbe essere utile applicare un algoritmo decisionale di questo tipo:



DOMANDE A RISPOSTA MULTIPLA

- In che percentuale di pazienti con COVID-19 l'infezione si presenta in forma severa e critica?
 - 10% forma severa, 5% forma critica
 - 30% forma severa, 20% forma critica
 - 15% forma severa, 5% forma critica
 - 5% forma severa, 1% forma critica
- Gli score di gravità nei pazienti con COVID-19 possono essere utilizzati per:
 - Stimare il rischio di mortalità
 - Stimare il rischio di sviluppare una forma di malattia severa
 - Stimare il rischio di ospedalizzazione
 - Tutte le precedenti
- Quale dei seguenti fattori è universalmente accettato come indicativo di prognosi sfavorevole nei pazienti con COVID-19?
 - Razza caucasica
 - Età
 - Diabete mellito
 - Presenza di polmonite
- Quale dei seguenti score è predittivo di evoluzione verso forma severa di malattia?
 - PREDICO
 - MuLBSTA score
 - Q-COVID
 - 4C score

Risposte esatte: 1/c - 2/d - 3/b - 4/a

BIBLIOGRAFIA

1. Gallo Marin B et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol. 2021 January; 31(1): 1–10.
2. Grant MC et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and metaanalysis of 148 studies from 9 countries. PLoS One. 2020 Jun 23;15(6):e0234765.
3. Wynants L et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. 2020 Apr 7;369:m1328. (Updated in: Update to living systematic review on prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19. BMJ. 2021 Feb 3;372:n236).
4. Gamberini L et al. Factors influencing liberation from mechanical ventilation in coronavirus disease 2019: multicenter observational study in fifteen Italian ICUs. J Intensive Care. 2020 Oct 15;8:80
5. Fleuren ML et al. Risk factors for adverse outcomes during mechanical ventilation of 1152 COVID-19 patients: a multicenter machine learning study with highly granular data from the Dutch Data Warehouse. Intensive Care Med Exp 2021 Jun 28;9(1):32
6. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19: Information for healthcare providers. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
7. Marco Francone,^{#1} Franco Iafrate,^{#1} e coll and Carlo Catalano¹-Chest Ct Score In Covid-19 Patients: Correlation With Disease Severity And Short-Term Prognosis-EurRadiol. 2020 Jul 4 : 1–10.
8. Klift et al.-Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study-BMJ 2020;371:m3731

4. EVIDENZE GASTROENTEROLOGICHE IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Brigida Barberio¹, Linda Cingolani², Renata D’Inca³, Giacomo Carlo Sturniolo⁴

¹ *Specialista in Gastroenterologia, Dottoranda e Assegnista di Ricerca,*

² *Specializzanda in Gastroenterologia,*

³ *Dirigente Medico, UOC di Gastroenterologia,*

⁴ *Professore Ordinario di Gastroenterologia, UOC di Gastroenterologia, Università-Azienda Ospedaliera di Padova, UOC Gastroenterologia, Padova*

INTRODUZIONE

Il SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) è l'agente eziologico della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), responsabile della pandemia dichiarata dall'Organizzazione Mondiale della sanità l'11 marzo 2020. Fino all'1 gennaio 2021 il COVID-19 ha causato oltre 85 milioni di casi a livello globale e il suo impatto a livello mondiale sulla salute e sull'economia è stato devastante e aggravato, a tutt'oggi, da un aumento incessante del numero dei decessi, legato in parte alla scarsa conoscenza della malattia e della sua trasmissione. A tutto questo si deve aggiungere l'incremento del numero di soggetti che, in seguito all'infezione da COVID-19, presentano complicazioni e sequele a lungo termine.

Tale infezione può avere un decorso del tutto asintomatico o pauci-sintomatico; più frequentemente si manifesta con sintomatologia respiratoria da lieve a molto severa, e spesso presenta un coinvolgimento multiorgano di entità variabile. Il meccanismo di trasmissione principale è la via aerea (tramite *droplets- goccioline emesse tramite la respirazione*); tuttavia esso può essere anche trasmesso tramite le superfici dal momento che rimane vitale in media 3 ore (4 sul rame, fino a 24 su cartone e fino a 72 su plastica ed acciaio) [*Al momento, tuttavia, non c'è nessuna evidenza scientifica che colleghi un contagio ad una superficie contaminata o al cibo. Quando leggiamo o sentiamo che il SARS-Cov-2 resiste su una superficie per 24-72 ore, si fa riferimento a misurazioni eseguite in ambienti super-controllati come i laboratori*].

Tra i sintomi extra-respiratori, una percentuale variabile di pazienti affetti da COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) può sviluppare una sintomatologia gastrointestinale quale diarrea, nausea e vomito. In tali pazienti è possibile isolare in alcuni casi la SARS-CoV-2 dai campioni fecali. I risultati combinati di varie metanalisi suggeriscono che la percentuale di tali sintomi vada dal 10 al 20%. Inoltre, nei pazienti affetti da tale patologia, è comune osservare anche alterazione degli indici di citolisi epatica (AST e ALT), specialmente in coloro che presentano una forma severa più che in quelli con infezione lieve o moderata: ciò dimostra l'esistenza di uno stretto legame tra il danno a livello dell'apparato digerente e l'infezione da SARS-CoV-2 tramite il sistema immunitario.

FISIOPATOLOGIA E MODALITÀ DI INFEZIONE

I risultati di diversi studi dimostrano la possibilità di contagio tramite trasmissione oro-fecale, e pertanto la necessità di prestare attenzione a tale via di trasmissione. Il prerequisito essenziale per l'infezione da SARS-CoV-2 è l'entrata del virus nella cellula ospite, mediata dalla proteina Spike [S]. L'ipotesi è che il virus possa aggredire direttamente il tratto gastrointestinale tramite ACE2 (*Enzima di Conversione dell'Angiotensina-2*), che sembrerebbe agire come recettore funzionale. L'elevata contagiosità sarebbe spiegabile come conseguenza dell'elevata affinità della proteina Spike per l'ACE2.

Una delle domande principali al momento è comprendere se e come il virus SARS-CoV-2 possa infettare e replicarsi attivamente nelle cellule della mucosa del tratto gastrointestinale. Inoltre, di rilevante importanza è definire la fisiopatologia del danno a carico del tratto gastroenterico e, in particolare, comprendere se il danno sia di tipo diretto, mediato dal virus o maggiormente di tipo indiretto e causato da una lisi cellulare determinata dalla risposta immunitaria.

Per quanto riguarda il meccanismo di infezione del tratto gastroenterico da parte di SARS-CoV-2, è stato evidenziato come l'ACE-2 sia espresso in misura elevata non solo a livello polmonare, ma anche nell'esofago e

negli enterociti. È stato dimostrato come l'espressione di tale enzima sia significativamente maggiore nel piccolo intestino umano e murino rispetto a tutti gli altri organi, polmoni compresi. Inoltre, *in vitro*, SARS-CoV-2 può infettare e replicare negli enterociti maturi ACE-2. Il virus è in grado di entrare nelle cellule bersaglio legando la proteina Spike attraverso l'envelope [*la pericapside o mantello o parete esterna del virus*] al recettore di membrana ACE-2; ciò permette la fusione del virus con la membrana cellulare e di conseguenza la sua entrata nel citoplasma. Inoltre, l'entrata del virus può essere favorita o inibita dalla modifica dell'espressione di membrana del recettore ACE-2, che è a sua volta mediata da TMPRSS2 (un inibitore della Serin-Proteasi Cellulare), responsabile dello splicing [*montaggio/confezionamento del m-RNA virale*] della proteina Spike. È stato anche evidenziato come ACE-2 funga da chaperone [*accompagnatore*] per BOAT1 (trasportatore amino-acidico), che inserisce il triptofano e viene impiegato per creare peptidi antimicrobici; pertanto, nel momento in cui SARS-CoV-2 inibisce l'ACE-2 e il BOAT1, si verifica una carenza di peptidi antimicrobici e di conseguenza una composizione anomala del microbioma [*l'insieme del patrimonio genetico e delle interazioni ambientali della totalità dei microrganismi di un ambiente definito*]. L'alterazione del microbioma condurrebbe ad un peggioramento della flogosi sistemica e ad un'alterazione del sistema immunitario innato dell'intestino.

In questo momento tuttavia, il preciso meccanismo di interazione di SARS-CoV-2 con il tratto gastrointestinale e le sue reali implicazioni fisiopatologiche e cliniche non sono stati ancora fisiopatologicamente delucidati; ad ogni modo, in base alle informazioni attualmente in nostro possesso, rimane da chiarire se i sintomi gastroenterici da COVID-19 relati, siano causati direttamente dall'attacco del virus alle cellule del tratto digestivo, ed in parte dall'interazione tra microbiota intestinale e citochine pro-infiammatorie.

COVID-19 E TRASMISSIONE ORO-FECALE

La diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 si esegue tramite la rilevazione di acidi nucleici del virus da un tampone naso-faringeo o su una secrezione delle vie respiratorie tramite la PCR (Polymerase Chain Reaction). In realtà alcuni studi hanno dimostrato come la rilevazione del virus tramite PCR da campioni fecali potrebbe essere utile, infatti è emerso che circa il 56% dei pazienti con tampone oro-faringeo positivo per SARS-CoV-2 presenta anche positività al test sulle feci, e tra questi soltanto la metà ha una concomitante sintomatologia gastrointestinale. Inoltre, la *clearance virale* a livello fecale sembrerebbe ritardata rispetto a quella delle vie respiratorie, sebbene al momento non vi siano evidenze conclusive in merito.

È stato provato dunque che il SARS-CoV-2 ha sia una escrezione fecale che orale tramite vomito, ma per essere trasmissibile il virus deve restare vivo a contatto sulle superfici o in aria. Al momento non si conosce in modo approfondito la termo-stabilità del virus; ad ogni modo abbiamo a disposizione dati su virus molto simili, ossia il SARS-CoV e il MERS-CoV: essi sono entrambi vitali in condizioni di bassa temperatura e umidità. Il SARS-CoV può restare vitale fino a 5 giorni a temperature comprese tra 22 e 25 °C e con il 40-50% di umidità relativa, con riduzione progressiva della capacità infettante nei giorni successivi. Il MERS-CoV sopravvive per circa 48 ore a 20 °C e con il 40% di umidità relativa.

Basandosi sui dati disponibili di tali virus meglio conosciuti e prendendo in considerazione sia le dinamiche ambientali che la persistenza di infettività dei virus, è stato proposto un meccanismo simile per l'ipotesi di trasmissione oro-fecale di SARS-CoV-2, descrivendo tre possibili vie principali di contagio: acqua, superfici e insetti come vettori.

Sebbene in questa fase sia ancora necessario appurare l'effettiva capacità infettante dei bio-aerosol fecali e il tempo di sopravvivenza del virus nell'aria, è prudente tenere a mente tale modalità di trasmissione del virus specialmente in ambito ospedaliero e nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA).

Per quanto concerne la tempistica della dispersione virale, i pazienti possono disperdere il virus nelle feci in tutte le fasi della malattia, anche dopo la risoluzione dei sintomi e la negativizzazione dei tamponi del tratto

respiratorio. La percentuale di positività di SARS-CoV-2 a livello fecale tramite metodica PCR appare però più elevata nella fase precoce della malattia (prima settimana) e successivamente diminuisce fino al raggiungimento di un plateau a 4-5 settimane dall'esordio.

COVID-19, MICROBIOTA E PERMEABILITÀ INTESTINALE

Il microbiota viene alterato in modo significativo in corso di COVID-19 e vi sono evidenze preliminari che tali alterazioni giochino un ruolo fondamentale nella severità dell'infezione da SARS-CoV-2: il danno a livello della mucosa intestinale mediato dal virus e dalla risposta infiammatoria sistemica, ed il danno microvascolare diffuso indotto da IL-6 (interleuchina 6, proinfiammatoria) sembrano aumentare la permeabilità intestinale e provocare una traslocazione batterica; di conseguenza questa provoca l'aumento in circolo di citochine ed altri mediatori proinfiammatori, scatenando un circolo vizioso. Questo implica che l'aumento della permeabilità intestinale potrebbe giocare un ruolo additivo/sinergico nel provocare la SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) in corso di COVID-19.

COVID-19 E SINTOMI GASTROINTESTINALI

Sebbene il COVID-19 sia una patologia prevalentemente respiratoria, segni e sintomi o complicanze gastrointestinali sono presenti nei pazienti critici affetti da tale infezione in misura significativamente maggiore rispetto a pazienti critici con patologia respiratoria non affetti da COVID-19. I sintomi maggiormente osservati in diversi studi eseguiti in vari Paesi sono l'iporessia [*riduzione dell'appetito*], la nausea, il vomito e la diarrea. Si stima una prevalenza di sintomi gastrointestinali variabile dal 12% al 34% dei pazienti affetti.

È bene notare come spesso i sintomi gastroenterici insorgano temporalmente prima di quelli respiratori, portando a volte ad un ritardo diagnostico. È stato osservato che al momento del ricovero il 10% dei pazienti riportava almeno un sintomo digestivo, anche senza o prima dell'inizio delle manifestazioni respiratorie. È pertanto fondamentale prestare particolare attenzione ai pazienti con tali disturbi in corso di pandemia da COVID-19. Altro reperto rilevante è la presenza di diarrea, che appare correlata alla severità dell'infezione da COVID-19 ed all'incidenza di insufficienza renale acuta nei pazienti ricoverati. In ogni caso, al momento sono necessari più dati per comprendere meglio la relazione tra gravità del COVID-19 e la presenza di segni di danno gastrointestinale. È però noto che l'unico sintomo correlato ad una prognosi peggiore è il dolore addominale, che potrebbe dunque essere considerato un parametro di severità della malattia. Va anche detto che tale sintomo risulta più facilmente correlabile ad un coinvolgimento indiretto del tratto gastroenterico come risultato, ad esempio, di una sindrome da risposta infiammatoria sistemica o di un coinvolgimento microvascolare, o infine potrebbe essere invece causato da un danno a carico di organi solidi (pancreatite o epatite).

Inoltre, uno studio multicentrico italiano, condotto su 106 pazienti ricoverati e affetti da COVID-19, che necessitavano di endoscopia digestiva (molti per sanguinamento gastrointestinale), ha mostrato che il 45,6% di essi presentava alterazioni mucosali maggiori tra cui una gastroduodenite erosiva o ulcerativa, una gastropatia emorragica o petecchiale, una colite ischemica.

COVID-19 E MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

I pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) non sono a maggior rischio di contrarre il COVID-19, ma sicuramente sono stati evidenziati fattori di rischio quali un'attività di malattia intestinale moderata/severa, l'obesità e l'uso di corticosteroidi, che portano ad un aumentato rischio di contrarre infezioni da COVID-19 più severe. L'utilizzo dei farmaci biologici, invece, non si è dimostrato aumentare il rischio di gravi complicanze da COVID-19. Un altro studio ha dimostrato che i farmaci immunosoppressori riescono a modulare la risposta infiammatoria delle citochine, prevenendo così una manifestazione più grave del COVID-19 e dei sintomi gastrointestinali derivati dagli effetti collaterali dei farmaci antibiotici (macrolidi, fluorochinoloni, o cefalosporina) e antivirali (cloroquina fosfato, lopinavir e remdesivir) somministrati durante l'infezione. Pertanto, in questi pazienti, la terapia biologica dovrebbe essere continuata con l'obiettivo di ottenere o mantenere la remissione, ad eccezione dei corticosteroidi, che dovrebbero essere mantenuti o ridotti alla minima dose efficace.

COVID-19 E PANCREAS

L'ACE-2 è espresso nel pancreas e specificamente nelle ghiandole esocrine e nelle isole, pertanto è suscettibile all'infezione da SARS-CoV-2. In una coorte di 121 pazienti con COVID-19 in Cina, il 10% mostrava livelli di lipasi aumentati, tuttavia solo il 4% ha mostrato un ingrandimento o una dilatazione del pancreas nelle scansioni tomografiche computerizzate.

In un'altra coorte di 71 pazienti negli Stati Uniti, il 12% mostrava livelli di lipasi aumentati, tuttavia solo il 3% superava tre volte il limite normale superiore. Nessuno dei pazienti aveva immagini anormali del pancreas nelle scansioni in tomografia. I ricercatori hanno associato alti livelli di lipasi con il ricovero in terapia intensiva e l'intubazione. Il recettore ACE-2 è anche altamente espresso nelle cellule delle isole pancreatiche, pertanto, l'infezione da SARS-CoV-2 può teoricamente causare danni alle isole con conseguente diabete acuto. I meccanismi attraverso i quali potrebbe verificarsi un danno pancreatico includono gli effetti citopatici diretti di SARS-CoV-2 o risposte cellulari infiammatorie sistemiche indirette e immuno-mediate, con conseguenti danni agli organi o anomalie enzimatiche secondarie.

COVID-19 ED AMBITO EPATOLOGICO

Un'alterazione degli indici di epatocitolisi è stata riportata nel 7-39% dei pazienti affetti da COVID-19; tale alterazione risulta in genere lieve o moderata e talvolta associata a modesta iperbilirubinemia. In casi più rari è stato osservato un aumento importante delle transaminasi, specialmente in pazienti affetti da forme gravi di COVID-19.

La modalità di danno epatico in corso di infezione da SARS-CoV-2 è tuttavia ancora in corso di studio. Di norma gli epatociti hanno una scarsa espressione di superficie di ACE-2, che tuttavia aumenterebbe in modo significativo come conseguenza della proliferazione compensatoria degli epatociti a origine dai dotti biliari (che esprimono ACE-2 in quantità 20 volte superiori); in tal modo il virus sarebbe in grado di infettare direttamente e causare necrosi degli epatociti. Le alterazioni più frequenti riscontrate a livello microscopico sono un rigonfiamento mitocondriale, una dilatazione del reticolo endoplasmatico, una riduzione dei granuli di glicogeno e un danno delle membrane cellulari. Le evidenze attuali supportano l'ipotesi di un danno epatico multifattoriale (con possibile componente mediata da danno diretto).

I meccanismi associati ad un danno epatico in corso di COVID-19 sono infatti molteplici. Anzitutto va ricordato il danno epatico farmaco-relato, dal momento che svariati farmaci impiegati nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 sono potenzialmente epatotossici (Lopinavir/Ritonavir, Oseltamivir, Interferone, alcuni antibiotici, e alcune erbe utilizzate nella medicina cinese).

Inoltre, il danno epatico COVID-19 relato, potrebbe essere strettamente connesso alla SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) e derivare dalla "tempesta citochinica" provocata da un'eccessiva risposta immunitaria: in una coorte di pazienti è stato osservato come l'aumento dei livelli plasmatici dei linfociti CD4⁺ e delle interleuchine 1 e 6 fossero fattori di rischio indipendenti per danno epatico. Anche l'attivazione dell'infiammasoma [gli inflammasomi sono complessi multiproteici intracellulari che si assemblano in risposta a patterns molecolari associati ad agenti patogeni denominati PAMPs (Pathogen Associated MolecularPatterns), o a un danno cellulare, o tissutale di varia natura denominato DAMPs (Danger Associated MolecularPatterns) in grado di indurre la reazione infiammatoria] contribuisce al danno e sembra correlare con una prognosi peggiore.

Dal momento che la malattia da COVID-19 è considerata una patologia su base vascolare con coinvolgimento dunque dell'endotelio, la sua disfunzione e la conseguente alterazione dello stato di coagulabilità in senso prevalentemente protrombotico, potrebbe dare luogo ad un danno epatico da ischemia-riperfusion [Si parla di danno da riperfusion ad un tessuto quando la circolazione sanguigna torna al tessuto dopo un periodo di ischemia. L'assenza di ossigeno e nutrienti crea una condizione in cui il ripristino della circolazione ha come risultato l'infiammazione e lo stress ossidativo con conseguente danno ai tessuti coinvolti, invece della ripresa della normale funzionalità]. Il meccanismo principale è correlato all'attivazione delle cellule di Kupffer, neutrofilo e specie reattive dell'ossigeno che determinano una serie di reazioni cellulari infiammatorie; inoltre, l'alterazione del microcircolo causata da un danno anche a carico delle cellule endoteliali sinusoidali contribuisce ad aggravare ulteriormente l'ischemia.

COVID-19 E INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono comunemente usati per trattare sintomi da reflusso gastroesofageo e le ulcere peptiche. I dati attualmente a disposizione, però, dimostrano che oltre a facilitare l'infezione da COVID-19, aggravano anche i sintomi degli infetti. In uno studio di coorte comprendente 53.130 soggetti, dei quali 3.386 affetti da COVID-19, comparando coloro che assumevano IPP con coloro che non li assumevano, si è evidenziato un più alto tasso di infetti tra i soggetti che ne facevano uso. Inoltre, coloro che assumevano doppia dose quotidiana di IPP erano più a rischio di coloro che lo assumevano una volta al giorno. Un altro studio, invece, ha mostrato che l'uso di IPP aumentava del 79% il rischio di avere un'infezione più severa.

Tra le varie ipotesi elaborate, il decorso più severo dell'infezione nei pazienti che assumono IPP è verosimilmente legato al fatto che il pH gastrico è più alcalino rispetto ai pazienti che non fanno uso di IPP: questo permetterebbe l'arrivo nell'intestino tenue di una carica virale maggiore, con conseguente incremento di penetrazione del virus nelle cellule (che, ricordiamo, possiedono a livello gastroenterico elevati livelli di espressione di ACE-2); di conseguenza sarebbero maggiori le probabilità di un decorso più severo di malattia.

CONCLUSIONI

Le alterazioni gastrointestinali ed epatiche come segno di infezione precoce da SARS-CoV-2 non dovrebbero essere trascurate. Considerando che le feci possono essere positive per gli acidi nucleici SARS-CoV-2, anche quando i campioni respiratori sono negativi, la gestione preventiva della trasmissione fecale-orale merita grande attenzione specialmente in ambito assistenziale. La correzione tempestiva della malattia primaria (infezione da SARS-CoV-2) rimane la chiave per la prevenzione e la cura del danno gastroenterico ed epatico associato a COVID-19. I meccanismi del danno gastroenterico, pancreatico ed epatico associati a COVID-19 sono multifattoriali e non ancora del tutto identificati, quindi sono urgentemente necessarie ulteriori ricerche traslazionali e di base per rivelare la relazione intrinseca di COVID-19 con gastroenterologia ed epatologia.

BIBLIOGRAFIA

- Zhong, Peijie, et al., COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5.1 (2020): 1-8.
- McDermott, Carmen V., et al. COVID-19 and Gastrointestinal Tract Symptoms: Recognition, Containment, and Learning from the Past. *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 95. No. 11. Elsevier, 2020.
- Deidda, Tora, Firinu et al., Gastrointestinal Coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention and management". *Expert Review of Gastroenterology&Hepatology*, 2021 Jan;15(1):41-50.DOI: 10.1080/17474124.2020.1821653.

s

DOMANDE

- Qual è il recettore principale con cui interagisce Sars-Cov-2 per entrare nelle cellule dell'ospite?
 - TMPRSS2
 - ACE2
 - ACE1
 - Nessuno dei precedenti

2. Quali sono gli apparati più coinvolti nell'infezione da Sars-Cov-2?
 - a) Solo respiratorio
 - b) Respiratorio e digerente
 - c) Urinario
 - d) Vestibolare
 - e) Tutti i precedenti
3. Quali possono essere le cause di danno epatico in corso di infezione da Sars-Cov-2?
 - a) Meccanismo di ischemia-riperfusion
 - b) “Tempesta citochinica” indotta da SIRS
 - c) Farmaci
 - d) Tutte le precedenti
 - e) Nessuna delle precedenti
4. Qual è la relazione tra IPP e infezione da Sars-Cov-2?
 - a) Riducono la severità dell'infezione
 - b) Aumentano la severità dell'infezione
 - c) Non c'è alcuna correlazione tra IPP e COVID-19

Risposte esatte: 1/b – 2/b – 3/d – 4/b

5. LA GESTIONE DEL BAMBINO CON COVID-19 IN OSPEDALE E SUL TERRITORIO

Susanna Esposito¹, Andrea Pession²

¹Professore ordinario di Pediatria generale e specialistica, Università di Parma, Direttore UOC Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

²Professore ordinario di Pediatria generale e specialistica, Università di Bologna, Direttore UOC Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

RIASSUNTO

La malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) causata da SARS-CoV-2 si è rapidamente diffusa, diventando la prima pandemia del 21° secolo per numero di morti. I bambini sembrano essere meno colpiti rispetto agli adulti, con una presentazione clinica più lieve e un tasso di mortalità significativamente inferiore. Tuttavia, anche in età pediatrica possono verificarsi gravi complicanze, come la sindrome infiammatoria multisistemica temporaneamente correlata a COVID-19 (MIS-C). Alcuni aspetti dell'infezione da SARS-CoV-2 anche nei bambini e negli adolescenti rimangono poco chiari così come il trattamento ottimale. L'obiettivo di questo capitolo è quello di riportare le evidenze in merito alle misure di prevenzione, agli strumenti di diagnosi, alla gestione terapeutica territoriale e ospedaliera nei casi complicati di COVID-19 nei bambini e negli adolescenti. Si affrontano, inoltre, le ricadute che la pandemia e le conseguenti misure di contenimento hanno sul piano educativo, psicologico e relazionale in età pediatrica e adolescenziale.

QUALI SONO LE MISURE PREVENTIVE DA UTILIZZARE

Le evidenze suggeriscono che il SARS-CoV-2 si diffonde da persona a persona in modo diretto e/o indiretto (attraverso oggetti o superfici contaminate) per contatto stretto con persone infette sintomatiche o asintomatiche attraverso le secrezioni della bocca e del naso (saliva, secrezioni respiratorie o *droplet*); la trasmissione per via oro-fecale è invece incerta. Stime europee riportano che solo 1-5% dei casi di COVID-19 riguardano l'età pediatrica, anche se stime mondiali arrivano fino al 13%. Nei bambini e negli adolescenti la malattia si manifesta in maniera meno grave rispetto agli adulti con 96% dei casi asintomatici o con sintomi lievi-moderati e una letalità nella fascia di età 0-15 anni pari allo 0,08%. La maggior parte dei casi in età scolare (40%) si è verificata negli adolescenti (14 e 18 anni), seguiti dai bambini delle scuole primarie di 6-10 anni (27%), dai ragazzi delle scuole medie di 11-13 anni (23%) e dai bambini delle scuole per l'infanzia di 3-5 anni (10%). La scuola, sulla base dei dati raccolti da diverse autorità sanitarie, non rientra fra i primi contesti di trasmissione in Italia, che sono nell'ordine quello familiare/domiciliare, sanitario assistenziale e lavorativo. In relazione alla attuale pandemia gli studi hanno rilevato elevati livelli di ansia, depressione e disturbo post-traumatico da stress nei bambini sottoposti a quarantena. Per tali motivi tra i diversi interventi di isolamento sociale attuati come misure preventive per contenere l'epidemia, la chiusura dei servizi educativi e delle scuole è quella ritenuta meno appropriata, in considerazione della ricaduta sociale, comportamentale e psicologica.

QUANDO VA ESEGUITO IL TAMPONE PER LA RICERCA DI SARS-CoV-2

L'indicazione a eseguire un test diagnostico per SARS-CoV-2 dipende da vari fattori che possono modificarsi nel tempo (es. diffusione del virus, tipologia delle misure restrittive, disponibilità di test diagnostici). La presentazione clinica dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica è eterogenea e sostanzialmente sovrapponibile alla maggior parte delle comuni infezioni virali dell'età pediatrica. I sintomi principali sono rappresentati da febbre (nel 59% dei casi), tosse (56%), diarrea (21%), congestione nasale e rinorrea (20%), faringite (18%), astenia e mialgia (19%), dispnea (12%), nausea e vomito (5%), cefalea (4%). L'occorrenza di anosmia, iposmia, ageusia e disgeusia in età pediatrica è inferiore rispetto all'età adulta (1% nei bambini <10 anni, 10% dai 10 ai

18 anni). Più frequentemente, invece, sono state rilevate lesioni cutanee altamente polimorfiche come *livedo reticularis*, lesioni purpuriche, lesioni morbilliformi, lesioni eritema multiforme-like, cianosi delle estremità e lesioni vescicolari, la cui associazione causale con SARS-CoV-2 rimane comunque incerta. I sintomi gastrointestinali possono non essere associati a sintomi respiratori. Rara (2/100.000) la presentazione con quadro grave caratterizzato da MIS-C.

La letteratura è concorde nell'eseguire l'indagine molecolare nel caso di bambino sintomatico o di contatto stretto. Secondo le indicazioni nazionali si definisce contatto stretto un convivente o persona che sia venuto in contatto con le secrezioni o che abbia avuto un contatto fisico o sia stato faccia a faccia con un soggetto positivo probabile o comprovato, in assenza di dispositivi di protezione, per un tempo superiore a 15 minuti, a una distanza inferiore a 2 metri. Viene, inoltre, raccomandato di eseguire l'esame in tutti i pazienti che necessitano di ricovero in ambiente ospedaliero (screening allargato), anche per motivi non legati all'infezione da SARS-CoV-2 (es. iter diagnostici, procedure, interventi chirurgici) data l'elevata prevalenza e la possibile contagiosità di bambini positivi asintomatici. Non è indicata l'esecuzione del tampone in caso di bambino con sintomatologia che presenti un focus infettivo noto e che non necessiti di ricovero ospedaliero.

Il test in biologia molecolare (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) su campioni nasofaringei (NP) e orofaringei (OP) è considerato il gold standard per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica come per la popolazione generale. Il test processato in RT-PCR permette di identificare e amplificare sequenze di RNA virale: SARS-CoV-2 può essere ritrovato nel campione biologico a partire da uno-tre giorni prima dell'insorgenza dei sintomi fino alla seconda settimana dopo l'inizio della sintomatologia. Il rilevamento del virus dipende da numerosi fattori quali: quantità virale nel campione, procedure e tempistica di raccolta, conservazione e processazione [*analisi*] del campione. Campioni alternativi a quelli raccolti dal tratto respiratorio (ad esempio da tampone rettale) non vengono raccomandati per le scarse evidenze in età pediatrica e in età adulta. Ad oggi, servono ulteriori studi per validare la raccolta di campioni alternativi, come la saliva, per rilevare l'infezione da SARS-CoV-2.

I test antigenici rapidi sono più veloci ed economici dei molecolari, ma meno sensibili e risultano utili soprattutto per le indagini di *screening* in ambito scolastico. I test sierologici forniscono, invece, informazioni di tipo indiretto, sono utili in ambito epidemiologico negli studi di sieroprevalenza.

COME VANNO GESTITI I CASI SOSPETTI O POSITIVI A SARS-CoV-2

Le raccomandazioni sui tempi di isolamento in età pediatrica sono assimilabili a quelle dell'adulto. In particolare:

- Il bambino/adolescente positivo asintomatico può terminare l'isolamento dopo almeno 10 giorni dalla comparsa della positività, al termine dei quali venga eseguito un test molecolare con risultato negativo;
- il bambino/adolescente positivo sintomatico può terminare l'isolamento dopo almeno 10 giorni dalla comparsa dei sintomi e se effettua un test molecolare con riscontro negativo dopo almeno 3 giorni senza sintomi;
- In caso di positività persistente e in assenza di sintomatologia da almeno una settimana, il paziente può terminare l'isolamento dopo 21 giorni dalla comparsa dei sintomi;
- I contatti stretti di casi con infezione da SARS-CoV-2 devono osservare o un periodo di quarantena di 14 giorni dall'ultima esposizione al caso o un periodo di quarantena di 10 giorni dall'ultima esposizione con un test antigenico o molecolare negativo effettuato il decimo giorno;
- Il bambino/adolescente di ritorno da un paese a rischio oltre a un test negativo effettuato nelle 48 ore precedenti l'ingresso in Italia deve osservare un periodo di quarantena di 14 giorni.

QUANDO VA RICOVERATO IL PAZIENTE PEDIATRICO SARS-CoV-2 POSITIVO

La classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ripresa dalla Canadian Paediatric Society, distingue i quadri clinici in base alla gravità:

1) *asintomatico-lieve*, in caso di presenza di febbre e/o astenia e/o sintomi compatibili con infezione delle alte vie

aeree senza necessità di ossigeno e in assenza di evidenza strumentale di polmonite;

2) *moderato*, in presenza di dispnea e tachipnea senza necessità di ossigeno, sintomi generali (respiratori, gastrointestinali, ageusia, anosmia) ed evidenza strumentale di polmonite;

3) *grave*, se distress respiratorio grave con desaturazione ($SpO_2 < 92\%$ in aria ambiente) o tachipnea e/o sintomi sistemici di tipo cardiologico, neurologico, gastrointestinale e coagulativo;

4) *critico*, se sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), insufficienza multiorgano (*Multi Organ Failure*, MOF), shock settico o coma.

Si possono individuare tre fattori che influenzano la decisione di ricoverare un bambino positivo: gravità della malattia, comorbilità e *compliance* familiare. Uno studio recente svolto in Emilia-Romagna pone l'attenzione sull'importanza di una adeguata gestione territoriale per la riduzione del tasso di ricovero di questi bambini.

Il ricovero è raccomandato in caso di malattia da moderata a grave, nel lattante febbrile di età inferiore ai 3 mesi e in caso di scarsa compliance familiare. In caso di malattia cronica grave sottostante (malattie polmonari, cardiache, neuromuscolari, oncologiche, deficit immunitari) viene consigliato il ricovero. Nelle forme asintomatiche-lievi è ragionevole una gestione domiciliare con sorveglianza del curante.

QUALI SONO I SINTOMI E SEGNI PER FARE LA DIAGNOSI DI MIS-C

La MIS-C è una sindrome iperinflammatoria che segue di 2-6 settimane l'esposizione al SARS-CoV-2. Interessa il bambino e l'adolescente, con una incidenza stimata di 2/100.000. Tale sindrome può avere caratteristiche clinico-laboratoristiche simili ad altre entità quali la malattia di Kawasaki (rispetto alla quale colpisce però una popolazione di età maggiore), la sindrome da shock tossico e la sindrome da attivazione macrofagica. Esistono varie definizioni di MIS-C proposte dall'OMS, dal *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH) e dal CDC: fra i criteri comuni c'è la presenza di febbre persistente ($>38\text{ }^\circ\text{C}$), stato infiammatorio sistemico con elevazione degli indici di flogosi, leucocitosi neutrofila, linfopenia e disfunzione d'organo, unitamente all'evidenza laboratoristica o epidemiologica di infezione da SARS-CoV-2 e l'esclusione di altre cause microbiologiche.

Contrariamente all'adulto, nel paziente pediatrico l'apparato respiratorio risulta poco colpito (4,5%) con sintomi specifici quali tosse o faringite, mentre predominanti per frequenza (oltre il 70% dei casi) e gravità sono l'interessamento dell'apparato gastroenterico, con sintomi enteritici fino a quadri di addome acuto, e cardiovascolare con quadri di miopericardite e ipotensione fino allo shock, con necessità di supporto cardiovascolare in ambiente intensivo nel 77% dei casi. Il coinvolgimento cardiaco può presentarsi con incremento degli enzimi (troponina e pro-BNP, *B-type natriuretic peptide* o Peptide Natriuretico di Tipo B, rispettivamente nell'80,9% e nell'84,9% dei casi) e/o come disfunzione ventricolare sinistra (45%), insufficienza valvolare (mitrale e aortica), pericardite e aritmie. Dilatazioni o aneurismi coronarici nella fase acuta di malattia sono documentati nel 6-24% dei casi: sono in genere di grado non severo e regrediscono nella gran parte dei casi. Data la natura sistemica della sindrome, frequente è, inoltre, l'interessamento mucocutaneo con rash, congiuntivite ed edema delle estremità. [*vedi capitolo cardiologia*]

QUANDO È INDICATA LA TERAPIA SOLO SINTOMATICA E CON QUALI FARMACI

Come precedentemente riportato, l'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini decorre nella maggioranza dei casi in maniera asintomatica o con sintomi lievi controllabili, quando necessario, con la sola terapia sintomatica eseguibile a domicilio. Nei pazienti di età inferiore a 18 anni i sintomi di presentazione che possono meritare un trattamento sono più comunemente la tosse, la faringodinia, la febbre (la cui frequenza si riduce all'aumentare dell'età), la rinorrea, il vomito, la diarrea, la cefalea. Più raramente può esserci una difficoltà respiratoria che va valutata in merito alla necessità o meno di ricovero ospedaliero.

Il trattamento sintomatico è lo stesso che viene utilizzato per le comuni infezioni respiratorie e per la gastroenterite. In particolare, per la febbre e la sintomatologia dolorosa è indicato l'uso del paracetamolo o dell'ibuprofene. L'uso dell'ibuprofene è controindicato in presenza di un presunto o documentato stato di disidratazione per il rischio aumentato di insufficienza renale.

I sintomi respiratori possono beneficiare di terapia inalatoria con cortisonici e/o broncodilatatori: in questi casi, è da preferire il distanziatore al nebulizzatore per ridurre la diffusione di particelle virali nell'aria. In caso di diarrea o vomito è necessario assicurare una corretta idratazione con soluzioni reidratanti orali.

Non è indicata la terapia antibiotica se non nei casi che possono avere una complicanza batterica. Non è noto in età pediatrica il numero di casi con una coinfezione o una complicanza batterica.

QUANDO SONO INDICATI I FARMACI IMMUNOMODULANTI E COME IMPIEGARLI

Nei bambini con condizioni cliniche moderate-gravi, con polmonite e progressione nel deterioramento della funzionalità respiratoria, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) o condizioni cliniche che rientrano nella diagnosi della MIS-C, alla terapia di supporto va considerata l'aggiunta di una terapia immunomodulante.

In particolare, l'uso dei corticosteroidi è raccomandato per gli adulti con infezione da SARS-CoV-2 e con condizioni cliniche gravi che necessitano di supplementazione di ossigeno. La terapia steroidea in questi pazienti riduce la mortalità e migliora il decorso clinico. Sui bambini con infezione polmonare che richiede supplementazione di ossigeno gli studi sono ancora in corso e i benefici/rischi sono ancora incerti.

In caso di condizioni cliniche gravi o in caso di rapido peggioramento clinico in merito alla sintomatologia respiratoria ($SpO_2 < 92\%$), rifacendosi al modello dell'adulto, si possono somministrare glucocorticoidi per una durata di 10 giorni o fino alla dimissione, a seconda di quale sia la durata più breve. Le molecole di steroide che possono essere utilizzate sono il Desametasone (0,15-0,4 mg/kg/die per os/iv, dose massima 6 mg), il Prednisone (1-2 mg/kg/die per os, dose massima 60 mg) o il Metilprednisolone (1-2 mg/kg/die iv, dose massima 60 mg). Nei casi di MIS-C grave può essere previsto l'utilizzo dei boli di metilprednisolone (10-30 mg/kg/die, dose massima 1 gr, per 3-5 giorni).

Sulla base di quelli che sono i risultati degli studi clinici controllati sempre nella popolazione adulta, il Tocilizumab, anticorpo monoclonale diretto contro i recettori dell'interleuchina (IL)-6, non è indicato nelle forme moderate-gravi di insufficienza respiratoria ed è utilizzabile esclusivamente nell'ambito di studi clinici.

Anche l'utilizzo dell'Anakinra, inibitore dell'IL-1, per il quale non esistono prove di efficacia da studi randomizzati controllati, ma solo case report e studi osservazionali, può essere considerato come trattamento di seconda linea nei casi di MIS-C e nei casi con un quadro di ARDS. Anche in questo caso AIFA raccomanda di utilizzare il farmaco nell'ambito di studi clinici.

Gli anticorpi monoclonali Bamlanivimab in associazione a Etesevimab e Casirivimab in associazione a Imdevimab, diretti contro la proteina spike di SARS-CoV-2, agirebbero nelle fasi iniziali di malattia, bloccando l'attacco del virus e, pertanto, sarebbe indicato nelle forme lievi-moderate di infezione nei pazienti con malattie croniche sottostanti. Se pur in assenza di dati di efficacia e sicurezza studiati nella popolazione pediatrica, la FDA e l'EMA ne hanno autorizzato l'uso anche nei preadolescenti e adolescenti non ospedalizzati di età ≥ 12 anni e peso ≥ 40 kg, con malattia lieve-moderata e con fattori di rischio per lo sviluppo di una malattia grave (es. cardiopatia, anemia falciforme, malattia respiratoria cronica).

In merito ad altre terapie immunomodulanti che sono state proposte nei pazienti adulti le evidenze disponibili non supportano: l'idrossiclorochina, sia per un uso preventivo che terapeutico, da sola o in associazione con l'azitromicina; l'interferone e l'utilizzo del plasma da donatori.

QUANDO È INDICATA LA TERAPIA ANTICOAGULANTE E CON QUALI FARMACI

L'infezione da SARS-CoV-2 può essere associata ad uno stato di ipercoagulabilità e coagulazione intravasale disseminata (CID), come conseguenza della tempesta citochinica che si scatena in caso di evoluzione della malattia verso la forma grave. Ci sono sempre più evidenze che suggeriscono come l'insieme di disregolazione immunitaria, endotelite e stato ipercoagulativo possa determinare una trombosi microvascolare nel parenchima polmonare e la conseguente insufficienza respiratoria grave. Alcune linee guida raccomandano, pertanto, l'utilizzo profilattico di eparina a basso peso molecolare nei pazienti adulti ricoverati.

L'incidenza di eventi tromboembolici in corso di COVID-19 nei bambini non è nota. Da un registro americano

si evince una incidenza di eventi tromboembolici del 7% (3/45) tra i pazienti di età compresa tra 13 e 21 anni e dell'1,3% (1/75) tra i 5 e i 13 anni. Tutti i bambini che hanno presentato eventi tromboembolici in corso di COVID-19 avevano più di un fattore di rischio per trombosi.

Una recente Consensus americana suggerisce di iniziare la profilassi antitrombotica nei bambini ricoverati con malattia grave, che abbiano almeno un fattore di rischio per trombosi o un dosaggio ematico di D-dimero elevato (≥ 5 volte al valore normale), in assenza di controindicazioni. La profilassi è consigliata con l'eparina a basso peso molecolare a bassa dose 2 volte al giorno (target del livello di attività anti-Xa a 4 ore dopo la somministrazione da 0,2 a 0,5 U/mL), oppure di eparina non frazionata in infusione continua (target del livello di attività anti-Xa da 0,1 a 0,35 U/mL).

La profilassi antitrombotica è sconsigliata in presenza di trombocitopenia (piastrine $< 20.000-50.000/\mu L$), ipofibrinogenemia < 100 mg/dL, recente sanguinamento maggiore e terapia con aspirina ad una dose > 5 mg/kg/die. La profilassi anti-trombotica è indicata dopo la dimissione per un ulteriore periodo che deve essere indicato (es. altri 30 giorni) in caso di D-dimero elevato alla dimissione o persistenza di fattori di rischio per trombosi. La profilassi antitrombotica non è al contrario indicata di routine in tutti i bambini ricoverati per COVID-19.

QUANDO È INDICATA LA TERAPIA ANTIVIRALE E CON QUALI FARMACI

La terapia antivirale per COVID-19 non è necessaria per la grande maggioranza dei pazienti pediatrici ed è raccomandata per i casi gravi e critici, come definiti in precedenza. Tra gli antivirali, il remdesivir è l'unico farmaco registrato per l'uso nei pazienti a partire dai 12 anni di età e peso di almeno 40 kg con COVID-19 e polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare (ossigeno a basso o alto flusso o altro tipo di ventilazione non invasiva all'inizio del trattamento). Nel nostro paese l'utilizzo di remdesivir nei pazienti con meno di 12 anni è attualmente possibile esclusivamente attraverso un uso compassionevole o nell'ambito di trial clinici. Il Remdesivir, se pur ben tollerato, può causare sintomi gastrointestinali (es. nausea), reazioni di ipersensibilità, livelli elevati di transaminasi e un aumento del tempo di protrombina. Sono in corso studi tesi a valutare l'efficacia del remdesivir associato a tocilizumab o baricitinib nell'adulto.

L'associazione Lopinavir/ritonavir, inibitore della proteasi potenziato utilizzato nella terapia dell'infezione da HIV, a partire dall'età di 14 giorni di vita, è da prevedersi solo nel contesto di studi clinici, vista la mancanza di efficacia riportata in letteratura.

Il ruolo antivirale dell'idrossiclorochina, che sembra agire aumentando il pH endosomiale richiesto per la fusione virus/cellula ospite e interferendo con la glicosilazione del recettore cellulare di SARS-CoV-2, non è stato documentato né negli adulti né nei bambini con COVID-19.

QUANDO IL PAZIENTE PEDIATRICO SARS-CoV-2 POSITIVO VA RICOVERATO IN TERAPIA INTENSIVA

I criteri di ammissione in terapia intensiva pediatrica (TIP) non differiscono tra pazienti pediatrici positivi o negativi per infezione da SARS-CoV-2. Nel caso di un paziente SARS-CoV-2 positivo sarà necessario garantire tutti gli idonei presidi di sicurezza e di isolamento, secondo gli standards e la normativa prevista. Un bambino SARS-CoV-2 positivo potrà richiedere un ricovero in TIP per: 1) le dirette conseguenze della infezione virale, generalmente una grave insufficienza respiratoria; 2) le complicanze dell'infezione (es. MIS-C); 3) per l'insorgenza, in concomitanza dell'infezione da SARS-CoV-2, di altre condizioni che indicano il ricovero.

Il ricovero in TIP è indicato nei casi di insufficienza respiratoria grave come in caso di grave o ingravescente distress respiratorio secondo la definizione dell'OMS (tachipnea con associato almeno uno dei seguenti segni o sintomi: cianosi, ipossia, incapacità di alimentarsi e di idratarsi, letargia, stato di incoscienza o convulsioni) e di pARDS secondo i criteri della *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference* (PALICC): $P/F \leq 300$ o $S/F \leq 264$ in bi-level o CPAP ≥ 5 cm/H₂O, per la necessità di monitoraggio continuo dell'efficacia e dell'evoluzione dell'assistenza respiratoria non invasiva, nonché delle eventuali complicanze. Qualora si renda necessaria l'intubazione (indicativamente: $P/F \leq 200$, $S/F \leq 221$, progressivo deterioramento del quadro clinico, ipossia persistente, acidosi respiratoria grave, eccessivo ingombro secretivo) è inevitabile il trasferimento in TIP.

Altre comuni indicazioni al ricovero in TIP sono l'instabilità o l'insufficienza cardiocircolatoria di qualsiasi eziologia non rispondenti al riempimento volemico e/o necessitante di supporto aminico. L'aspetto emodinamico risulta di particolare rilevanza nella valutazione del paziente con accertata o presunta MIS-C. Nelle forme moderate o gravi la spiccata predisposizione al rapido deterioramento della funzione cardiocircolatoria e il quadro clinico complesso, variamente caratterizzato da instabilità emodinamica, compromissione respiratoria, alterazione dello stato neurologico, segni di disidratazione, segni di insufficienza renale acuta e dolore addominale grave, possono necessitare di ricovero in ambiente intensivo. A tale proposito, possono facilitare la scelta della struttura assistenziale più appropriata la presenza all'ecocardiografia di disfunzione ventricolare sinistra, di anormalità coronariche o di versamento pericardico, oltre all'entità dell'alterazione degli esami di laboratorio (PCR, procalcitonina, IL-6, ferritina, D-dimero, troponina, indici epatici, LDH) e alla rapidità delle loro modificazioni nel tempo.

COME VA GESTITO IL PAZIENTE PEDIATRICO CRITICO SARS-CoV-2 POSITIVO

I pazienti pediatrici ricoverati in TIP vengono assistiti da personale specializzato con un rapporto numerico infermiere/paziente in grado di fornire un ottimale trattamento e monitoraggio. La terapia di supporto dell'insufficienza d'organo e di trattamento delle concomitanti patologie si integra con il trattamento atto a soddisfare i bisogni idrico-nutrizionali, a minimizzare la sofferenza, a prevenire le infezioni ed altre complicanze. Dal punto di vista strutturale andrebbero gestiti preferenzialmente in camere a pressione negativa, se disponibili, o in cui siano presenti almeno 12 ricambi aria/ora. Nel paziente in terapia per patologie concomitanti la terapia non andrebbe sospesa, ma eventualmente modificata sulla base dell'evoluzione del quadro clinico complessivo e del rapporto rischio/beneficio legato alla nuova condizione infettiva.

Le linee guida generali per la ventilazione dei pazienti pediatrici con ARDS possono essere applicate ai pazienti SARS-CoV-2. Si consiglia di mantenere un *tidal volume* di 4-6 mL/Kg di peso ideale e la scelta della PEEP (*pressione positiva di fine espirazione*) dovrà essere titolata in base alla clinica e ai parametri ventilatori del paziente. Questi pazienti si giovano della pronazione. Nei casi non responsivi è possibile considerare l'utilizzo dell'ossido nitrico (iNO) e della ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV). In caso di shock o ARDS refrattari alla terapia dovrebbe essere preso in considerazione, seguendo rigorosi criteri di selezione, l'*Extra Corporeal Membrane Oxygenation* (ECMO).

Nel paziente con instabilità emodinamica, ipoteso con segni di mal perfusione e disidratazione si procederà al riempimento volemico con soluzioni cristalloidi bilanciate (10-20 mL/Kg in boli ripetuti fino ad un max 40-60 mL/Kg nella prima ora). In caso di necessità di supporto aminico, adrenalina e noradrenalina sono di prima scelta, a seconda della presenza o meno di disfunzione sistolica cardiaca. Come farmaci di seconda linea bisogna considerare milrinone, levosimendan e dobutamina. Nei casi di shock non responsivo va valutato l'utilizzo della vasopressina e dei glucocorticoidi.

Nel paziente critico o con sospetta MIS-C bisognerebbe procedere ad una attenta valutazione cardiologica (ECG, ecocardiografia, troponina, LDH, CPK e CPKMB, pBNP) ed eventualmente procedere a un monitoraggio emodinamico avanzato. In caso di segni di miocardite va considerato l'utilizzo delle immunoglobuline per via endovenosa (IVIG). È suggerito prendere in considerazione l'utilizzo di profilassi con enoxaparina soprattutto nei pazienti ad alto rischio di trombosi. Nei quadri di *thrombocytopenia-associated multiple organ failure* (TAMOF) in cui la riduzione della conta piastrinica riflette un processo trombotico microvascolare che può portare a ischemia e disfunzione d'organo (specie insufficienza renale acuta) può essere utile il trattamento di *plasma exchange*.

MISURE DI SUPPORTO ALLA SALUTE MENTALE DEL BAMBINO E DELL'ADOLESCENTE COVID-19 POSITIVO

Aumentano le segnalazioni di un complessivo disagio, anche nei bambini e adolescenti non infetti da SARS-CoV-2, conseguenti al periodo di lockdown, alla chiusura delle scuole, alla sospensione dell'attività motoria e alla scarsa socializzazione. La natura e l'entità di questo impatto dipendono da diversi fattori di vulnerabilità come l'età, le condizioni di salute fisica e mentale preesistenti, le condizioni socioeconomiche della famiglia, il più ampio contesto di comunità. È compito dei professionisti di salute deputati all'assistenza dei bambini e delle

famiglie positivi a COVID-19 garantire un adeguato follow-up e un complessivo sostegno, con assicurazione e rapida reintegrazione all'interno della comunità scolastica (anche nel caso di didattica a distanza) e sociale. È necessario rilevare precocemente i segnali di un possibile disagio emotivo, anche familiare, assicurando, se necessario un supporto che veda coinvolte diverse le figure professionali (della pediatria, neuropsichiatria, del sociale e del mondo educativo-scolastico).

CONCLUSIONI

Questo documento sintetizza le conoscenze attuali e le esperienze maturate sulla gestione dell'infezione da SARS-CoV-2 nel bambino e nell'adolescente con l'obiettivo di condividere principi di buone prassi. L'Algoritmo che segue riassume alcune delle principali indicazioni diagnostiche. La condivisione fra le professioniste e i professionisti dei criteri di ricovero e di gestione terapeutica dei casi è fondamentale per garantire un approccio equo e basato sulle migliori conoscenze disponibili. L'attività dei professionisti socio-sanitari deve includere anche la descrizione, gestione e limitazione dei danni psico-fisico-relazionali conseguenti alla pandemia da SARS-CoV-2 sulla salute di bambini e adolescenti, affetti o meno da COVID-19.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Cusenza F, Davino G, D'Alvano T, Argentiero A, Fainardi V, Pisi G, Principi N, Esposito S. Silence of the Lambs: The Immunological and Molecular Mechanisms of COVID-19 in Children in Comparison with Adults. *Microorganisms*. 2021;9:330.
- Esposito S, Giannitto N, Squarcia A, Neglia C, Argentiero A, Minichetti P, Cotugno N, Principi N. Development of Psychological Problems Among Adolescents During School Closures Because of the COVID-19 Lockdown Phase in Italy: A Cross-Sectional Survey. *Front Pediatr*. 2021;8:628072.
- Esposito S, Marchetti F, Lanari M, Caramelli F, De Fanti A, Vergine G, Iughetti L, Fornaro M, Suppiej A, Zona S, Pession A, Biasucci G. COVID-19 Management in the Pediatric Age: Consensus Document of the COVID-19 Working Group in Paediatrics of the Emilia-Romagna Region (RE-CO-Ped), Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:3919.
- Esposito S, Principi N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Paediatr Drugs*. 2021;23:119-129.
- Vergine G, Fantini M, Marchetti F, Stella M, Valletta E, Biasucci G, Lanari M, Dodi I, Bigi M, Magista AM, Vaienti F, Cella A, Affanni P, Re MC, Sambri V, Esposito S; Regione Emilia-Romagna COVID-19 Pediatric Working Group (RERCOPed). Home Management of Children With COVID-19 in the Emilia-Romagna Region, Italy. *Front Pediatr*. 2020;8:575290.

GLOSSARIO

Anti-Xa, questo test misura indirettamente la quantità di eparina presente nel circolo ematico tramite la misura dell'inibizione dell'attività del fattore decimo, Xa, uno dei fattori della coagulazione.

ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome o Sindrome da Distress Respiratorio Acuto, è una forma di insufficienza respiratoria acuta di origine polmonare caratterizzata da un improvviso e progressivo edema polmonare, infiltrati bilaterali ingrossanti alla radiografia del torace e ipossiemia refrattaria all'ossigenoterapia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg).

BNP, è l'acronimo di *Brain Natriuretic Peptide* (Peptide Natriuretico Cerebrale) o più correttamente di *B-type natriuretic peptide* (Peptide Natriuretico di Tipo B). Il termine "Brain" cervello è infatti fuori luogo e si riferisce all'iniziale scoperta di questo peptide in estratti di cervello di maiale. In realtà, nell'uomo il BNP viene secreto soprattutto dai ventricoli del cuore in risposta ad un eccessivo allungamento delle loro cellule muscolari cardiache, spia di un aumento del volume ventricolare o della pressione di fine diastole all'interno del ventricolo stesso.

Compliance familiare, adesione della famiglia alle indicazioni terapeutiche.

CPAP, ventilazione meccanica a pressione positiva continua.

Droplet, emissione di secrezioni respiratorie e salivari in forma di goccioline, espulse quando si starnutisce e si tossisce, che rimangono sospese nell'aria.

ECMO, o *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*, è una procedura di circolazione extracorporea cui si ricorre come supporto alle funzioni vitali nei soggetti con insufficienza cardiaca o respiratoria.

HFOV, o ventilazione oscillatoria ad alta frequenza, è una modalità di ventilazione non convenzionale a ritmi sopra-fisiologici e bassi volumi correnti.

MOF, Multiple Organ Failure Syndrome o sindrome da insufficienza multiorgano, è una sindrome sistemica, che generalmente si associa a shock, a sepsi, a sindrome da risposta infiammatoria sistemica, caratterizzata dall'insorgenza acuta dell'alterazione della funzione degli organi di un paziente, in cui è necessario l'intervento medico per ripristinare l'omeostasi dell'organismo. Solitamente sono coinvolti due o più apparati.

P/F, indice che si ricava dal rapporto tra la PaO_2 rilevata attraverso l'esame dell'emogasanalisi, e la FiO_2 (in frazione) somministrata attraverso il dispositivo per l'ossigenoterapia prescritto.

PEEP, o pressione positiva di fine espirazione è una pressione che il ventilatore applica durante le pause tra la fine dell'espirazione e l'inizio dell'inspirazione successiva, impedendo il ritorno della pressione al livello atmosferico.

Plasma exchange, procedura trasfusionale che consiste nella sostituzione del plasma del paziente con plasma di donatori, allo scopo di ottenere la rimozione degli anticorpi specifici.

Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (abbreviato RT-PCR), è una tecnica di biologia molecolare che consiste nella sintesi di una molecola di DNA a doppio filamento a partire da uno stampo di RNA e che permette di quantificare i livelli di espressione di specifici RNA.

Sieroprevalenza, è un'indagine che misura la proporzione di "eventi" – pazienti sieropositivi – presenti in una popolazione in un dato momento.

Tidal volume, o volume corrente, è la quantità d'aria che viene mobilizzata con ciascun atto respiratorio non forzato (300-500 mL).

DOMANDE A RISPOSTA MULTIPLA

1. Qual è la complicanza più comune e più temibile dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica?

- a) L'insufficienza renale
- b) L'insufficienza epatica
- c) L'insufficienza respiratoria
- d) La sindrome infiammatoria multisistemica temporalmente correlate a COVID-19 (MIS-C)

2. Qual è la letalità per COVID-19 in età pediatrica?

- a) <1%
- b) 3-5%
- c) 5-10%
- d) >10%

3. In quale contesto viene più frequentemente acquisita l'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica?

- a) Scuola
- b) Famiglia
- c) Mezzi pubblici
- d) Attività sportive

4. Quale di queste metodiche rappresenta il gold-standard per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2?

- a) Test antigenici su tamponi nasofaringei o orofaringei
- b) RT-PCR su campioni salivari
- c) RT-PCR su tamponi nasofaringei o orofaringei
- d) Test sierologici

5. Quando va ricoverato in paziente pediatrico SARS-CoV-2 positivo?

- a) In caso di malattia da moderata a grave
- b) In caso di febbre ed età <3 mesi
- c) In caso di scarsa *compliance* familiare
- d) In tutte le condizioni sopra riportate

6. Quali dei criteri elencati è presente nella sindrome infiammatoria multisistemica temporalmente correlate a COVID-19 (MIS-C)?

- a) Febbre persistente
- b) Incremento degli indici infiammatori
- c) Leucocitosi neutrofila
- d) Tutti i criteri sopra elencati

7. Quali sono i farmaci sintomatici da utilizzare nei casi pediatrici di COVID-19 che non richiedono il ricovero?

- a) Paracetamolo e ibuprofene
- b) Paracetamolo e betametasona
- c) Paracetamolo, betametasona ed eparina
- d) Paracetamolo, betametasona e amoxicillina + acido clavulanico

8. Quando sono indicati i farmaci immunomodulanti nel bambino con COVID-19?

- a) Nei bambini con condizioni cliniche moderate-gravi
- b) Nei bambini con polmonite e progressione nel deterioramento della funzionalità respiratoria
- c) Nei bambini con MIS-C
- d) In tutte le condizioni sopra elencate

9. Quale di queste affermazioni sulla profilassi antitrombotica nel bambino con COVID-19 è errata?

- a) La profilassi antitrombotica è sconsigliata in presenza di trombocitopenia (piastrine <20.000-50.000/ μ L)
- b) La profilassi antitrombotica è sconsigliata in presenza di ipofibrinogenemia <100 mg/dL
- c) La profilassi anti-trombotica è indicata dopo la dimissione per un ulteriore periodo che deve essere indicato (es. altri 30 giorni) in caso di D-dimero elevato alla dimissione o persistenza di fattori di rischio per trombosi
- d) La profilassi antitrombotica è indicata di routine in tutti i bambini ricoverati per COVID-19

10. Qual è l'antivirale approvato per la terapia di COVID-19 in pazienti con malattia grave?

- a) Idrossiclorochina
- b) Lopinavir/ritonavir
- c) Remdesivir
- d) Tutti i farmaci sopra elencati

11. Quando è indicato il ricovero in terapia intensive pediatrica?
- a) Instabilità o l'insufficienza cardiocircolatoria di qualsiasi eziologia
- b) Necessità di supporto aminico
- c) Necessità di intubazione
- d) Tutte le condizioni sopra elencate

Risposte esatte: 1/d – 2/a – 3/b – 4/c – 5/d – 6/d – 7/a – 8/d – 9/d – 10/c – 11/d

6. LA PNEUMOPATIA IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Piero Maestrelli¹, Paola Mason², Gabriella Guarnieri³

¹ *Professore ordinario di Medicina del Lavoro f.r., Università di Padova.*

² *Ricercatore Universitario, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità pubblica, Università di Padova.*

³ *Professore a.c.r. di Fisiopatologia Respiratoria, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità pubblica, Azienda Ospedale-Università di Padova.*

RIASSUNTO

Dal marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha dichiarato la pandemia per la malattia causata da un nuovo coronavirus, SARS-CoV-2, denominata COVID-19. Le manifestazioni più frequenti della COVID-19 riguardano l'apparato respiratorio e nelle forme più gravi si manifestano come polmonite o come *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Questo capitolo, dopo aver riassunto le caratteristiche dell'agente eziologico e le modalità di contagio, illustra l'epidemiologia della COVID-19, la patogenesi della malattia polmonare e le sue caratteristiche cliniche. Inoltre, viene proposto l'iter diagnostico. Infine, vengono considerate le sequele dell'infezione da SARS-CoV-2, che si possono manifestare dopo la fase acuta della COVID-19 e vengono denominate *Sindrome cronica post-COVID-19*.

INTRODUZIONE

Nel dicembre 2019, vennero segnalati nella Repubblica Popolare Cinese alcuni casi di pazienti con polmonite e insufficienza respiratoria che ricordavano quelli della SARS nel 2003. Questi casi risultavano spazialmente collegati a un mercato di pesce ed alimentare all'ingrosso a Wuhan, nella provincia di Hubei, dove venivano venduti animali selvatici. A gennaio 2020 è stato possibile evidenziare in questi pazienti la presenza di un nuovo coronavirus, temporaneamente denominato 2019-novel coronavirus (2019-nCoV), in seguito SARS-CoV-2. La patologia causata dall'infezione di questo coronavirus è stata denominata "*novel corona virus-infected pneumonia*" (NCIP), in seguito coronavirus disease-2019 (COVID-19). Il virus si è inizialmente diffuso in Cina e in diversi paesi asiatici per poi raggiungere l'Iran e l'Italia. Il tumultuoso diffondersi di tale infezione ha condotto l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) a caratterizzarla come pandemia l'11 marzo 2020. Nell'autunno del 2020, sono emerse nuove varianti del SARS-CoV-2 che possiedono un vantaggio nella capacità di trasmissione.

SARS-CoV-2: CLASSIFICAZIONE

I Coronavirus, una famiglia di virus appartenenti all'ordine dei Nidovirus, sono divisi in 4 generi (alpha, beta, gamma e delta-coronavirus), corrispondenti alla sottofamiglia delle coronavirinae, all'interno della famiglia delle coronaviridae.

I coronavirus sono virus a RNA ampiamente diffusi tra gli umani, i mammiferi, gli uccelli, che causano patologie a livello respiratorio, enterico, epatico e neurologico. Sette coronavirus sono noti patogeni per il genere umano (**Tabella 1**). Quattro virus – 229E, OC43, NL63 e HKU1 – sono prevalenti e causano tipicamente, negli individui immunocompetenti, comuni sintomi rinitici e/o simil-influenzali. Gli altri tre – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV), *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) e SARS-CoV-2 – sono in origine zoonosi e talvolta responsabili di malattie fatali. SARS-CoV è l'agente eziologico dell'epidemia di una grave sindrome respiratoria acuta (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) sviluppatasi nel 2002-2003

nella provincia di Guangdong in Cina. MERS-CoV è invece l'agente eziologico dell'epidemia di una grave sindrome respiratoria (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS) diffusasi dal 2012 in Medio Oriente. SARS CoV2 è infine l'agente eziologico della pandemia di COVID-19. Data l'alta prevalenza e l'ampia distribuzione dei coronavirus, l'ampia eterogeneità genetica e la frequente ricombinazione dei genomi, nonché l'aumento delle attività che interfacciano uomini e animali, è probabile che nuovi coronavirus emergeranno periodicamente nel genere umano, a causa delle frequenti infezioni crociate tra specie e degli occasionali fenomeni di diffusione inter-umana.

Tabella 1 Classificazione dei Coronavirus umani.

ORDINE	FAMIGLIA	SOTTO-FAMIGLIA	GENERE	SPECIE	VIRUS		
NIDOVIRALES	CORONAVIRIDAE	CORONAVIRINAE	Alfa (Gruppo 1)	Human CoV 229E	HCoV 229E		
				Human CoV NL63	HCoV NL63		
			Beta (Gruppo 2)	Embecovirus			
				Human CoV HKU1-A	HCoV HKU1-A		
				Human CoV-OC45	HCoV-OC45		
				Sarbecovirus			
				SARS-relatedCoV	SARS-CoV		
					SARS-CoV-2		
				Merbecovirus			
				MERS-relatedCoV	MERS		
			Norbecovirus				
				-		-	
			Gamma (Gruppo 3)		-	-	
Delta		-	-				

STRUTTURA E GENOMA

I coronavirus sono grandi virus a RNA di forma sferica con tipiche glicoproteine a punta (spike), che protrudono dalla superficie virale. Il nome deriva dal termine 'corona' e si riferisce alla caratteristica morfologia visibile

al microscopio elettronico. Tutti i coronavirus sono strutturati in maniera simile. Le proteine sono organizzate nell'ordine: emoagglutinina esterasi (HE, presente solo in alcuni beta-coronavirus), spike (S), small membrane (E), membrane (M), nucleocapside (N) e interna (I, codificata all'interno di N). Le proteine del nucleo-capside si complessano con il genoma a RNA per formare un capsid con struttura ad elica, localizzato all'interno del pericapside virale. Trimeri (*prodotto di reazione di tre molecole identiche*) della proteina S formano i peplo-meri (*spike*) incorporati nel pericapside, donando al virione la sua morfologia a corona o crown-like. In alcuni virioni di coronavirus, la proteina HE forma spikes più piccoli sulla membrana. M ed E sono anch'esse proteine trans-membrana coinvolte nell'assemblaggio del virus. Esiste una solida evidenza che questi virus siano recentemente emersi da serbatoi animali, a partire da pipistrelli e trasmessi all'uomo attraverso specie animali intermedie.

MODALITÀ DI TRASMISSIONE

L'epidemiologia del SARS-CoV-2 indica che la maggior parte dei contagi si verifica attraverso il contatto stretto e non per trasmissione del virus attraverso l'aria. Le malattie che si diffondono efficacemente attraverso l'aria tendono ad avere un tasso di diffusione molto elevato poiché l'agente patogeno può rapidamente raggiungere e infettare molti soggetti in un breve lasso di tempo. Si sa che una significativa proporzione dell'infezione da SARS-CoV-2 (circa 40-45%) decorre senza sintomi e che l'infezione può essere trasmessa da soggetti asintomatici. Pertanto, se la diffusione del contagio da SARS-CoV-2 fosse prevalentemente per via aerea, come ad esempio accade per il morbillo, si sarebbe osservata una rapida diffusione dell'infezione nel mondo a partire dall'inizio del 2020 e altre percentuali di sieropositivi. I dati disponibili indicano che la SARS-CoV-2 si diffonde come altri comuni virus respiratori, cioè prevalentemente attraverso goccioline espirate (*droplets*) che trasportano il virus entro una distanza limitata dalla sorgente (circa 2 metri). Le goccioline respiratorie sono prodotte durante l'espirazione (cioè respirando, parlando, cantando, tossendo, starnutendo) e comprendono un ampio spettro di dimensioni che possono essere suddivise in due ampie categorie in base al tempo durante il quale esse restano sospese in aria:

- Grandi *droplets*, alcune delle quali sono visibili, che cadono rapidamente per forza di gravità entro alcuni secondi o pochi minuti nelle vicinanze della sorgente.
- Piccole *droplets*, che si asciugano rapidamente nell'aria e che restano sospese per alcuni minuti oppure ore, viaggiando relativamente lontano dalla sorgente mediante i flussi di aria.

Una volta che le *droplets* sono state espirate e si sono mosse a distanza dalla sorgente, la loro concentrazione si riduce per caduta gravitazionale (prima le più grandi, poi le più piccole) e vengono diluite nel crescente volume di aria che incontrano.

Le *droplets* contenenti il virus, prodotte da un soggetto infetto da SARS-CoV-2, possono contagiare un soggetto che si trovi a meno di 2 metri di distanza per inalazione o per impatto diretto sulle mucose (es. oculari). È possibile anche un contagio per contatto indiretto sulle mucose; questo può avvenire quando un soggetto si tocca le mucose (orali, nasali, oculari) con le mani contaminate da *droplets* infette depositate sulle superfici.

Non c'è evidenza di un'efficace diffusione del contagio a persone lontane o che entrano in un locale dopo ore da quando era stato lì presente un soggetto infetto.

La trasmissione per via aerea del SARS-Cov-2 può avvenire in particolari circostanze, ma gli esempi documentati in cui il virus si è trasmesso a lunga distanza non sono comuni. Tipicamente questi eventi coinvolgono la presenza di una persona infetta che produce *droplets* respiratorie per un periodo relativamente lungo (da >30 minuti a più ore) in uno spazio confinato, in cui persone suscettibili sono presenti allo stesso momento o dopo

poco tempo da quando la persona infetta si è allontanata. Le condizioni che aumentano il rischio di trasmissione per via aerea sono la durata di esposizione a *droplets* respiratorie infette, l'aumento della loro concentrazione dovuta ad aumento della ventilazione (per esempio fare esercizio fisico, cantare, gridare) in ambiente confinato. Inoltre, l'aumento della concentrazione di *droplets* è facilitato da inadeguata ventilazione dell'ambiente o da sistemi di ricircolo dell'aria per condizionamento/riscaldamento.

EPIDEMIOLOGIA

Vi sono pochi studi di siero-prevalenza su larga scala. Il tasso di sieropositività per IgM e IgG specifiche per SARS-CoV-2 nella popolazione di WuHuan in Cina è risultato relativamente basso (3.2-3.8%). In pochi casi i dati mostrano elevate prevalenze di positività nella popolazione, cioè vicine a quelle richieste per un'immunità di gregge: Mumbai (India) 57%; Manaus (Brasile) 66%. In base a tutti gli studi di siero-prevalenza attualmente disponibili, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha stimato che nell'Ottobre 2020 circa il 10% della popolazione mondiale è stata contagiata dal SARS-CoV-2. I dati della campagna di valutazione della siero-prevalenza in Italia mostrerebbero un tasso medio di positività del 2,5%. Tuttavia, questi dati sono verosimilmente sottostimati perché è stato studiato solo il 40% del campione pianificato. La più recente stima di siero prevalenza per SARS-CoV-2 in Italia è del 9%, cioè simile a quella di Spagna, Francia.

La proporzione di persone contagiate da SARS-CoV-2 che rimangono asintomatiche è ancora oggetto di controversia, perché risulta molto variabile nelle varie indagini; infatti, il *range* di contagiati asintomatici varia tra il 15 e il 35%.

POLMONITE DA SARS-CoV-2 (COVID-19)

Patogenesi

La SARS-CoV-2 sembra impiegare meccanismi di riconoscimento del recettore simili a quelli usati da precedenti coronavirus virulenti, come la SARS-CoV. La proteina spike del coronavirus facilita l'ingresso del virus nelle cellule bersaglio legandosi al recettore *Angiotensin-Converting-Enzyme 2* (ACE2). L'ingresso nella cellula bersaglio richiede la presenza di una serina-proteasi trans-membrana TMPRSS2 [*transmembrane protease, serine 2*] o di altre proteasi che lisano parte della proteina spike. La co-espressione sulla superficie cellulare di ACE2 e TMPRSS2 è pertanto necessaria per il completamento dell'ingresso nella cellula. La SARS-CoV-2 possiede una maggiore affinità di legame con l'ACE2 rispetto a quella di SARS-CoV, fattore che potrebbe spiegare in parte la maggiore trasmissibilità di SARS-CoV-2. L'attività del recettore degli androgeni è stata considerata un requisito per la trascrizione del gene di TMPRSS2. Considerando che i decessi e i casi severi da COVID-19 sono eventi rari prima della pubertà nonché la maggior vulnerabilità dei maschi alle forme severe, si può ipotizzare un ruolo svolto da polimorfismi genici collegati al cromosoma X. Infatti, i loci dei geni di ACE2 e del recettore degli androgeni si trovano entrambi nel cromosoma X. La proteina S del coronavirus si lega alle cellule ospite tramite l'ACE2, fondendosi con la membrana e rilasciando l'RNA virale. Gli RNA virali dell'endosoma (*corpo vescicolare, presente nella cellula, il cui compito è quello di partecipare all'endocitosi, ovvero al meccanismo cellulare che permette il transito attraverso la membrana di macromolecole e corpuscoli, le cui dimensioni non consentono l'ingresso attraverso i meccanismi del trasporto di membrana*) sono rilevati dai *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) come *Pathogen-Associated Patterns* (PAMPs). Solitamente, sono i Toll-like Receptor (TLR)-3 e TLR-7 [*I Toll-Like Receptor TLR (in italiano Recettori Toll-simili) sono una classe di proteine che giocano un ruolo chiave nella difesa dell'organismo, in particolare nell'immunità innata*] a riconoscere l'RNA virale nell'endosoma. Il riconoscimento dell'RNA virale porta all'attivazione dei fattori di trascrizione Nuclear Factor-kB (NF-kB) e Interferon Regulatory Factor 3 (IRF3). L'azione di NF-kB promuove il rilascio di citochine pro-infiammatorie. Alcuni componenti del SARS-CoV-2 (NSP6, ORF6) ritardano la risposta degli interferoni I (INF I) inibendo la traslocazione di IRF3 nel nucleo. La ridotta risposta di INF I può essere anche favorita dalla immuno-senescenza (*fenomeno irreversibile e descrive l'invecchiamento biologico del sistema immunitario, che è associato a un progressivo declino di immunità sia innata che adattiva, scarsa risposta a vaccinazione e aumento della prevalenza di cancro, infezioni e malattie autoimmuni e croniche*). Il ritardo della risposta di INF I favorisce il rilascio di citochine e chemochine pro-infiammatorie che portano al reclutamento di macrofagi e T linfociti nel polmone. I linfo-

citi richiamati nel polmone sono Th1 CD4+ e inducono il fenotipo infiammatorio dei macrofagi via INF-I. Chemochine pro-infiammatorie (CXCL8) prodotte dai macrofagi attivati reclutano neutrofilo nel polmone, i quali formano reti extracellulari (*Neutrophil Extracellular Traps*, NET) che provocano danno tissutale. Nei casi più gravi di COVID-19 la risposta umorale deriva da B linfociti extrafollicolari, che producono una risposta anticorpale inefficace. Questo sbilanciamento della risposta immunitaria porta ad uno stato iper-infiammatorio caratterizzato da una 'tempesta citochinica'.

I meccanismi che potrebbero avere un ruolo nella fisiopatologia delle lesioni multi-organo secondarie a infezione da SARS-CoV-2 sono molteplici e la loro reale importanza nella fisiopatologia di COVID-19 non è completamente chiara. Mentre alcuni meccanismi potrebbero essere esclusivi di COVID-19, l'immuno-patogenesi e le disfunzioni del microcircolo potrebbero essere secondarie a sepsi.

Tossicità virale diretta

Il virus ha un tropismo per il tratto respiratorio, data l'elevata espressione di ACE2 in molti tipi cellulari delle vie aeree ed i pneumociti di tipo II nel parenchima polmonare. Durante il decorso della malattia, la replicazione virale può verificarsi nelle regioni più distali del tratto respiratorio, inducendo casi gravi come polmonite e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Studi istopatologici hanno riportato un tropismo d'organo di SARS-CoV-2 oltre che per il tratto respiratorio, anche per il rene, il miocardio, il sistema nervoso, la faringe e i tessuti gastrointestinali. Questi dati suggeriscono che lesioni in diversi organi possono manifestarsi almeno in parte per un danno virale diretto. Il meccanismo della diffusione extrapolmonare di SARS-CoV-2 rimane ignoto.

Alterazione del sistema RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONE

Il sistema renina angiotensina aldosterone (RAAS) si compone di una cascata di peptidi regolatori che partecipano a processi fisiologici importanti, tra cui l'equilibrio idro-elettrolitico, la regolazione della pressione sanguigna, la permeabilità vascolare e la crescita tissutale. L'ACE2 è un potente inibitore di RAAS. Infatti, l'ACE2 scinde l'angiotensina I in angiotensina 1-9 inattiva e scinde l'angiotensina II in angiotensina 1-7, la quale possiede proprietà vasodilatatrici, antiproliferative e antifibrotiche. Una ridotta espressione di ACE2 indotta da SARS-CoV-2 può avere implicazioni nell'indurre un danno tissutale, infiammazione, vasocostrizione e una alterazione della permeabilità vascolare.

Danno cellulare endoteliale e trombo-infiammazione

Il danno alle cellule endoteliali a causa dell'ingresso di SARS-CoV-2 mediato da ACE2 e la conseguente infiammazione e genesi di un ambiente pro-trombotico, rappresentano altri meccanismi fisiopatologici di COVID-19. L'espressione di ACE2 è stata dimostrata nell'endotelio venoso e arterioso di diversi organi, e studi istopatologici hanno dimostrato la presenza di particelle virali di SARS-CoV-2 nelle cellule endoteliali del rene e del polmone. La lesione endoteliale e l'infiammazione endoteliale (caratterizzata dalla presenza di neutrofilo e macrofagi attivati), riscontrate in diversi distretti vascolari (tra cui: polmoni, reni, cuore, intestino tenue e fegato) in pazienti con COVID-19, può stimolare un eccesso di produzione di trombina, inibire la fibrinolisi e attivare le vie del complemento. La comunicazione tra piastrine e neutrofilo e l'attivazione dei macrofagi facilitano una varietà di effetti pro-infiammatori, come il rilascio di citochine, la formazione di reti extracellulari di neutrofilo (*Neutrophil Extracellular Traps* [*sindrome associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS dall'inglese Tumor Necrosis Factor Receptor Associated ...)*], NETs]) e la formazione di fibrina e/o microtrombi. Le NETs inoltre danneggiano l'endotelio e attivano sia la via intrinseca che la via estrinseca della coagulazione. Questi fenomeni contribuiscono a una trombo-infiammazione con deposizione di microtrombi e disfunzione del microcircolo. L'iperviscosità ematica mediata dall'ipossia e dall'iperproduzione di *Hypoxia-Inducible Factor* (HIF-1), conseguente al danno polmonare acuto, potrebbe contribuire anch'essa allo stato pro-trombotico. Infine, effetti direttamente mediati dal coronavirus potrebbero alterare l'equilibrio tra fattori pro-coagulativi e anti-coagulativi.

(con PEEP 5 cmH₂O)**Alterazione della risposta immunitaria**

L'alterazione della risposta immunitaria e la sindrome da rilascio citochinico, per un'alterata attivazione della risposta immunitaria innata nell'ambito della deplezione di cellule T, caratterizzano la forma grave di COVID-19. L'attivazione della risposta del sistema immunitario innato viene alterata dal SARS-CoV-2, che inibisce l'attività degli interferoni di tipo I (INF- α/β) e promuove la produzione di una serie di citochine pro-infiammatorie. Le citochine e chemochine plasmatiche responsabili della cosiddetta 'tempesta citochinica' nei pazienti COVID-19, sono l'interleuchina (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , INF- γ e TNF- α . ***Inoltre, indagini autoptiche in pazienti deceduti per polmonite da SARS-CoV-2 indicano che COVID-19 causa una risposta infiammatoria delle basse vie aeree e conduce a lesioni polmonari.*** Nell'insieme, le particelle virali invadono la mucosa respiratoria e infettano altre cellule, stimolando una serie di risposte immunitarie e la produzione della tempesta citochinica, associata alla fase critica di malattia. Nei pazienti con COVID-19, livelli sierici più elevati di IL-6 sono correlati ai livelli di fibrinogeno e ad una prognosi peggiore.

Caratteristiche cliniche

Basandosi sui dati epidemiologici, il periodo di incubazione è di 1-14 giorni, ma nella maggior parte dei casi è di 3-7 giorni. ***COVID-19 è contagiosa anche durante il periodo di incubazione.*** Il SARS-CoV-2 è altamente trasmissibile; l'età media dei soggetti contagiati è di 47-59 anni; l'infezione colpisce di più il sesso maschile (54-58% dei casi). La maggior parte degli adulti o bambini con infezione da SARS-CoV-2 presenta lievi sintomi simil-influenzali, mentre pochi pazienti arrivano a condizioni critiche. In generale, le più comuni manifestazioni cliniche sono la febbre (83-99%), la tosse (59-82%), l'astenia (40-84%), la dispnea (31-40%) e mialgie (11-35%); in aggiunta altri sintomi non specifici sono: la faringodinia, la congestione nasale, la cefalea, la diarrea, la nausea e il vomito. Spesso i sintomi respiratori sono preceduti da anosmia e disgeusia.

La classificazione della COVID-19 fornita dalla WHO prevede la seguente distinzione:

- Malattia lieve:** pazienti lievemente sintomatici e senza dispnea; non evidenza di polmonite virale; non evidenza di ipossia.
- Malattia media:** polmonite: segni di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea); non segni di polmonite severa, con saturazione dell'ossigeno (SpO₂) 90% in aria ambiente (aa).
- Malattia grave:** polmonite grave: segni di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea); almeno uno dei seguenti: frequenza respiratoria >30 atti/min, distress respiratorio severo, SpO₂ <90% in aria ambiente.
- Malattia critica:** ARDS: insorgenza entro una settimana da un insulto clinico (es. polmonite) o peggioramento dei sintomi respiratori. All'imaging toracico, presenza di opacità bilaterali non completamente spiegabili da un sovraccarico di volume, collasso polmonare o lobare, o presenza di noduli. Insufficienza respiratoria non spiegabile con un'insufficienza cardiaca o sovraccarico di volume, in particolare:
 - ARDS lieve: 200 mmHg <PaO₂/FiO₂<300 mmHg
(con PEEP o CPAP 5 cmH₂O)
 - ARDS moderata: 100 mmHg<PaO₂/FiO₂<200 mmHg
(con PEEP 5 cmH₂O)
 - ARDS severa: PaO₂/FiO₂<100 mmHg

La COVID-19 critica si può accompagnare a:

- Sepsi
- Shock settico
- Trombosi acuta
- Sindrome da danno infiammatorio multi-sistemico in bambini e adolescenti (0-19 anni)

I fattori di rischio associati a COVID-19 severa e a mortalità sono:

- età avanzata
- abitudine al fumo
- diabete
- ipertensione arteriosa
- cardiopatie
- malattie polmonari croniche
- cancro

MANIFESTAZIONI EXTRAPOLMONARI**Ematologiche (vedi capitolo)**

La linfopenia è riportata nel 67-90% dei casi. Una riduzione sia di linfociti T CD4+ che di linfociti T CD8 è associata a COVID-19 grave. Allo stesso modo la leucocitosi (soprattutto neutrofila), rilevata meno comunemente, è un fattore prognostico negativo. La trombocitopenia (5-36% dei ricoveri) sebbene spesso lieve è associata a un peggior esito. La coagulopatia associata a COVID-19 è caratterizzata da elevati livelli di D-dimero e fibrinogeno. Elevati livelli di D-dimero all'ammissione (fino al 46% dei pazienti ospedalizzati) e un successivo incremento durante la degenza, sono correlati a un incremento della mortalità. Le complicanze trombotiche, venose e arteriose, sono riportate fino al 30% dei pazienti delle terapie intensive e in pazienti COVID-19 critici (17-22%).

Cardiovascolari (vedi capitolo)

SARS-CoV-2 può causare sia sequele cardiovascolari dirette che indirette, tra cui: lesioni al miocardio, sindromi coronariche acute, cardiomiopatie, cor-pulmonare (*ipertrofia del ventricolo destro causata da cuore polmonare*) (acuto, aritmie, shock cardiogeno, complicanze trombotiche. Le lesioni al miocardio, con elevazione dei marker di miocardiocitolisi si sono verificate nel 20-30% dei pazienti ospedalizzati con COVID-19, con frequenze maggiori tra quelli con comorbilità cardiovascolari. Livelli elevati di troponina nei pazienti ospedalizzati è associata a una malattia più grave e a un peggior esito. Nel 7-33% dei pazienti con COVID-19 critici è stata riportata una cardiomiopatia biventricolare. Viene riportata anche insufficienza ventricolare destra, con o senza concomitante embolia polmonare.

Renali

Frequente complicazione della COVID-19 è un danno renale acuto (*Acute Kidney Injury*, AKI), associato a un aumento di mortalità. In Cina la prevalenza riportata di AKI nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 oscilla tra lo 0,5-29%, negli USA intorno al 37% (ancora superiore nei pazienti critici); il 14% dei pazienti necessitano di supporto dialitico.

Gastrointestinali ed epatobiliari (vedi capitolo)

L'incidenza delle manifestazioni gastrointestinali oscilla tra 12-61%; nel dettaglio: anoressia (21%), nausea e/o vomito (7%), diarrea (9%) e dolore addominale (3%). Le prevalenze riportate negli USA sono maggiori (anoressia 34,8%; diarrea 33,7%; nausea 26,4%). I sintomi gastrointestinali sono associati a una maggiore durata della malattia, ma non a una maggiore mortalità.

Le disfunzioni epatiche, evidenziate da un aumento generalmente contenuto delle transaminasi e/o della bilirubina, sono riportate nel 19% dei casi e sono associate alla gravità della malattia.

Neurologiche (vedi capitolo)

I sintomi neurologici nei pazienti con COVID-19 grave vengono riportati nel 36% dei casi. I sintomi neurologici lievi non specifici in pazienti ospedalizzati per COVID-19 sono: cefalea (8-42%), vertigini (12%), mialgia e/o affaticamento (11-44%), anoressia (40%), anosmia (5%) e ageusia (5%). Manifestazioni più gravi di COVID-19 si possono presentare con ictus acuto a meccanismo di origine arteriosa o venosa (fino al 6% dei casi con patologia severa), e confusione o alterazione della coscienza (8-9%). In alcuni pazienti è riportata una polineuropatia infiammatoria demielinizzante acuta (sindrome di Guillain-Barré).

Dermatologiche (vedi capitolo)

Le manifestazioni dermatologiche di COVID-19 sono riportate tra lo 0,2% e il 20,4%. Tra i pazienti ospedalizzati per COVID-19, approssimativamente il 44% ha reperti cutanei al momento dell'insorgenza della malattia. Un esantema varicella-like, con prurito lieve o assente, è una manifestazione cutanea precoce e abbastanza specifica dell'infezione da SARS-CoV-2. Frequenti sono le eruzioni cutanee orticarioide e macropapulare. Tra i pattern vascolari, le lesioni pseudo-geloni sono tra le più frequentemente riportate e potrebbero somigliare a una perniosi (*le dita dei piedi e delle mani possono diventare blu come se ci fossero dei 'geloni'*), cioè un'acrocianosi, attribuibile ad una vasculite e considerata un segno patognomonico di COVID-19). Poiché appaiono in una fase più avanzata della malattia e sono meno frequentemente associate a conferma virologica, è possibile che non siano immediatamente correlate al COVID-19. È stata riportata un'associazione tra lesioni simil-geloni e una forma meno grave di COVID-19, mentre le lesioni necrotiche e/o simil-livedo erano presenti in forme di COVID-19 più gravi.

Diagnosi

L'approccio diagnostico della COVID-19 è riassunto nella **Figura 4**. Il primo passo è quello di identificare il caso sospetto (**Tabella 2**) e quindi confermare se è presente una infezione da SARS-CoV-2 identificando l'RNA virale in campioni nasofaringei. Successivamente è necessario valutare se è presente una polmonite e la gravità della malattia.

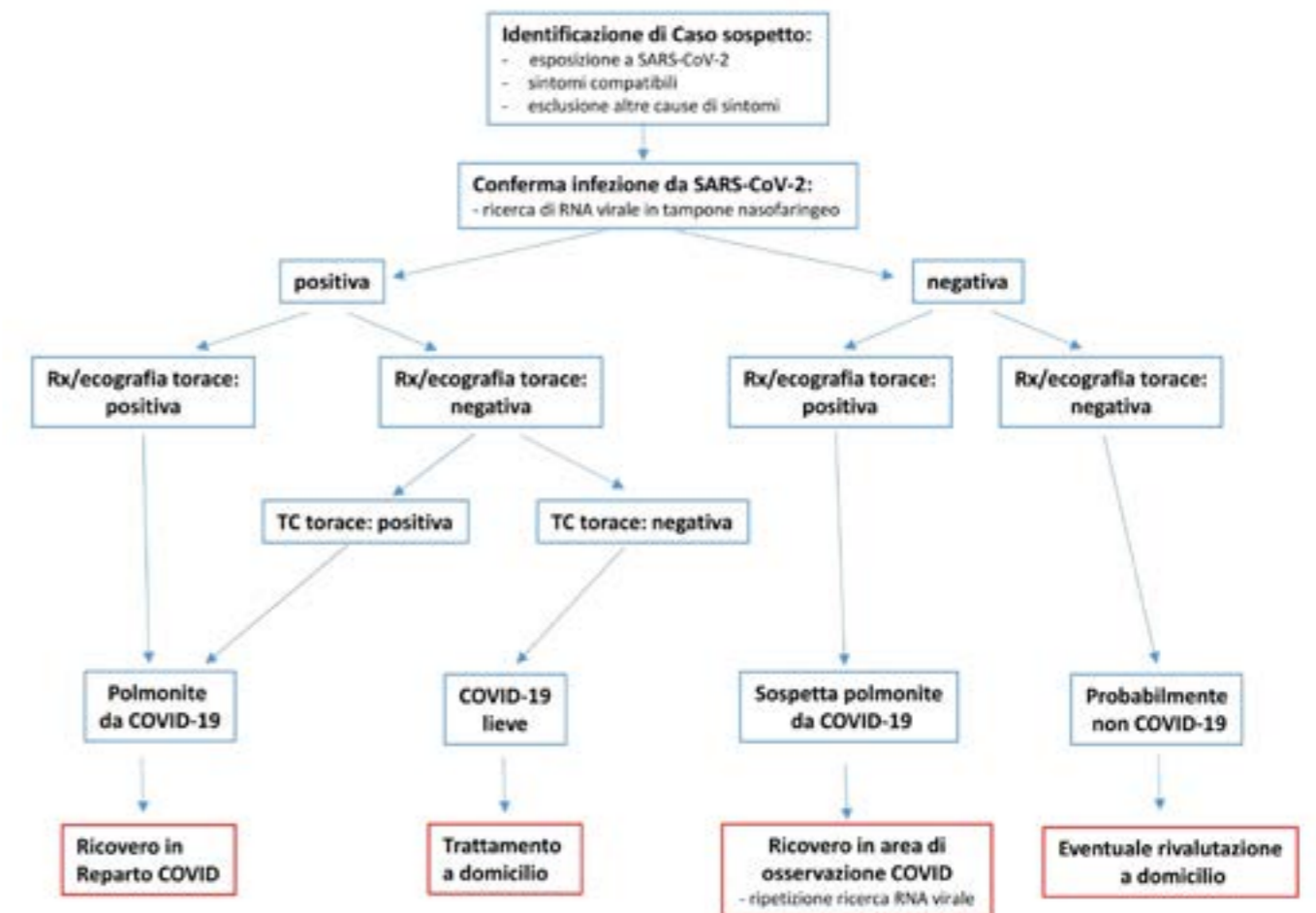


Figura 4 Proposta di algoritmo per la diagnosi di COVID-19.

Tabella 2 Definizione di caso sospetto di COVID-19.

Devono essere presenti tre condizioni (A+B+C)																	
A	Contatto stretto con soggetto SARS-CoV-2 positivo nei 14 giorni precedenti l'esordio dei sintomi oppure residenza/viaggio in un'area in cui vi è circolazione del SARS-CoV-2																
B	Sintomatologia compatibile (almeno un criterio maggiore e uno minore):																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Criteri maggiori</i></th> <th><i>Criteri minori</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Temperatura >37,5 °C</td> <td>Congiuntivite</td> </tr> <tr> <td>Tosse</td> <td>Astenia</td> </tr> <tr> <td>Anosmia/disgeusia</td> <td>Cefalea</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Disturbi gastroenterici</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Artromialgie</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Faringodinia</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Iperestesia cutanea</td> </tr> </tbody> </table>	<i>Criteri maggiori</i>	<i>Criteri minori</i>	Temperatura >37,5 °C	Congiuntivite	Tosse	Astenia	Anosmia/disgeusia	Cefalea		Disturbi gastroenterici		Artromialgie		Faringodinia		Iperestesia cutanea
<i>Criteri maggiori</i>	<i>Criteri minori</i>																
Temperatura >37,5 °C	Congiuntivite																
Tosse	Astenia																
Anosmia/disgeusia	Cefalea																
	Disturbi gastroenterici																
	Artromialgie																
	Faringodinia																
	Iperestesia cutanea																
C	Assenza di altre cause che possano spiegare la sintomatologia																

Diagnosi microbiologica di infezione da SARS-CoV-2

Per identificare il genoma virale vengono utilizzate tecniche di amplificazione degli acidi nucleici come la *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). La RT-PCR è un test diagnostico che usa campioni raccolti attraverso tampone nasofaringeo o, come alternativa di seconda scelta, tamponi orofaringei. I livelli di RNA di SARS-CoV-2 sono maggiori nei campioni raccolti dal tratto respiratorio superiore e nei primi 3 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. L'RNA di SARS-CoV-2 può essere rilevato anche nel sangue, nelle feci, nelle urine, nella saliva e a livello congiuntivale. La specificità della RT-PCR risulta molto alta, sebbene possano esistere risultati falsi positivi dovuti a una contaminazione del tampone, specialmente in pazienti asintomatici. La sensibilità non è chiara, ma viene stimata attorno al 66-80%. Un singolo test negativo non esclude l'infezione da SARS-CoV-2, specialmente in persone altamente esposte, se il test viene effettuato usando esclusivamente il tampone nasofaringeo e ci si trovi all'inizio dell'infezione. In questo caso è auspicabile ripetere il test. I fattori che possono spiegare test falsamente negativi sono numerosi: modalità del prelievo non ideali, problemi di conservazione durante il trasporto, bassa carica virale, problemi tecnici durante il trattamento del campione in laboratorio. Nonostante la RT-PCR sia il test raccomandato, se non è disponibile o se le tempistiche per ottenere i risultati ne precludono l'utilità clinica possono essere utilizzata la ricerca dell'antigene. I due principali target antigenici degli anticorpi contro SARS-CoV-2 sono le proteine S e M. I metodi rapidi di rilevazione di terza generazione con immuno-fluorescenza in microfluidica, possiedono sensibilità vicina alla RT-PCR.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo non è patognomonico nella COVID-19 e risulta essere poco sensibile. Tuttavia, alcuni elementi possono essere utili per un corretto inquadramento diagnostico, per stabilire il più appropriato iter di accertamenti e valutare la gravità della malattia. I seguenti segni fanno sospettare la presenza di polmonite:

- Aumento della frequenza respiratoria, >22 atti/min
- Aumento della frequenza cardiaca, >100 bpm
- Ipotensione
- Crepitii fini e pigolii all'auscultazione del torace
- Saturazione ossiemoglobinica $\leq 92\%$

Diagnostica per immagini (vedi capitolo)

Radiografia del torace

La radiografia del torace rappresenta l'indagine standard per dimostrare la presenza di polmonite da COVID-19. Vengono descritte aree focali ovoidali di aumento della densità parenchimale, con aspetto a 'vetro smerigliato', talvolta accompagnate da zone di consolidamento parenchimale, spesso bilaterali

Tomografia computerizzata del torace (TC)

La presenza di polmonite da COVID-19 è meglio documentabile con la TC toracica. Infatti, la sensibilità della CT è elevata in pazienti con RT-PCR positiva (86-97%) e inferiore in pazienti che presentano solo sintomi costituzionali e non respiratori (circa 50%). La sensibilità della radiografia del torace convenzionale è inferiore e si aggira intorno al 59%. Al momento la migliore strategia radiologica non è definita con certezza: l'uso della CT per tutti i pazienti non sembra ragionevole in termini di tempi, costi ed esposizione a radiazioni, specialmente perché il management e l'approccio terapeutico non dipenderebbero sostanzialmente dai suoi risultati. In genere la CT viene riservata in acuto ai pazienti con un quadro clinico indefinito a scopo di diagnosi differenziale.

Gli elementi più caratteristici del COVID-19 alla TC del torace sono: opacità a vetro smerigliato (*Ground-Glass Opacification* [immagini a vetro smerigliato], GGO) (88,0%), coinvolgimento bilaterale (87,5%), distribuzione periferica (76,0%) e coinvolgimento multilobare (78,8%). Tra i reperti più comuni vi sono GGO rotondeggianti isolate e una combinazione di GGO e opacità consolidative. Altri reperti includono ispessimenti settali interlobulari nel contesto di GGO (*crazy paving - pavimentazione pazzza costituita da pezzi di pietra di diverse forme montati insieme per creare un percorso o un'area pianeggiante.*), bronchiectasie, ispessimenti pleurici e coinvolgimento subpleurico. Le caratteristiche iniziali includono GGO bilaterali multilobari con una distribuzione periferica principalmente nei lobi inferiori. Con l'avanzare della malattia aumentano il numero e le dimensioni delle GGO, oltre al verificarsi di una trasformazione progressiva di GGO in consolidamenti multifocali, ispessimenti settali e pattern tipo "*crazy paving*" [*ispessimento dei setti interlobulari*]; inoltre compaiono opacità più dense in periferia ('*segni dell'atollo*'). L'acme delle alterazioni TC è visibile circa 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Generalmente dopo 2 settimane di malattia vi è un miglioramento clinico che si associa a una graduale risoluzione delle opacità consolidative e una riduzione nel numero delle lesioni e dei lobi coinvolti. Esiste una correlazione tra reperti TC, gravità della malattia e mortalità.

Ecografia polmonare

Non vi sono dati validati relativi alla resa dell'ecografia polmonare rispetto alla radiografia del torace e la TC toracica. L'ecografia polmonare ha una specificità bassa, mentre, nonostante sia influenzata da fattori quali la gravità della patologia, il peso del paziente e le capacità dell'operatore, presenta una buona sensibilità, stimata attorno al 75%. La sensibilità per le lesioni sub-pleuriche aumenta quando viene utilizzata una sonda lineare. I principali reperti ecografici iniziali includono artefatti verticali (linee B- *le linee B sono artefatti che originano dalla linea pleurica e si estendono in periferia a tronco di cono*), isolate o confluenti, e irregolarità e frammentazione della linea pleurica. È possibile sfruttare la metodica color-Doppler per individuare una riduzione nel flusso sanguigno a livello delle lesioni che in genere aumentano nelle altre patologie infiammatorie polmonari. In seguito, le linee B diventano confluenti e compaiono addensamenti e consolidamenti, localizzati prevalentemente nelle zone posteriori del polmone. Nonostante la sensibilità moderata, la tecnica a ultrasuoni rappresenta uno strumento particolarmente utile nella diagnosi precoce dell'interessamento polmonare e per evitare la mobilitazione del paziente per eseguire radiografie. Inoltre, l'ecografia toracica rappresenta un metodo importante nel monitoraggio della evoluzione della polmonite da COVID-19.

Altri esami di laboratorio

Dosaggio anticorpale

Con reagenti specifici è possibile determinare la presenza di diversi tipi di anticorpi quali IgG, IgM e IgA specifici per il SARS-CoV-2. Le IgM possono essere prodotte entro 5-7 giorni dall'inizio dell'infezione e sono maggiormente utili per determinare un'infezione recente, mentre gli anticorpi IgG possono essere prodotti entro 10-15 giorni e rimangono rilevabili per mesi o anni. Le IgA sono importanti per l'immunità mucosale e possono essere rilevate nelle secrezioni mucose entro 6-8 giorni. Il dosaggio di IgG e IgM specifici non è in genere raccomandato per la diagnosi di COVID-19. Nel caso in cui la RT-PCR sia negativa e vi sia un nesso epidemiologico forte, sono necessari almeno due campioni sierologici per confermare la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2. In particolare il primo campione deve essere raccolto nella prima settimana di malattia e il secondo dopo 2-4 settimane.

Esami ematochimici e biumorali

Le più comuni alterazioni laboratoristiche all'ammissione dei pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 includono una linfopenia (63%) ed elevati livelli di transaminasi (37%). Sono riportate anche una lieve trombocitopenia e un aumento della lattico-deidrogenasi. Un aumento degli indici di infiammazione, inclusi il livello di procalcitonina e di proteina C-reattiva (PCR), sono associati alla severità clinica. Si osserva una PCR media di 1,1 mg/dL nei pazienti con normale saturazione dell'ossigeno e di 6,6 mg/dL nei pazienti ipossiemicici; è stata rilevata anche una correlazione tra la PCR e il rischio di morte. Un aumento della troponina è pure un indicatore prognostico di morte nei pazienti con COVID-19. Sono riportati aumenti di altri indici infiammatori, tra i quali IL-6, IL-10, Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), che indicano uno stato immunitario alterato. I livelli di D-dimero, ferritina e azoto ureico sono generalmente elevati nei pazienti ospedalizzati. Il D-dimero all'ammissione è un fattore predittivo indipendente per la morte durante il ricovero nei pazienti COVID-19. L'alterazione di questi parametri suggerisce un danno multiorgano causato da COVID-19. L'azoto ureico in particolare riflette la correlazione tra status nutrizionale, metabolismo proteico e funzione renale: livelli più elevati di azoto ureico nei pazienti COVID-19 suggeriscono l'esistenza di una persistente infiammazione-immuno-soppressione e sindrome catabolica. L'azoto ureico è riportato anche come fattore di rischio di sviluppo di una forma severa di COVID-19.

COVID-19 post-acuta (vedi capitolo)

Come nel caso di altre infezioni gravi da coronavirus (SARS, MERS), stanno emergendo numerose segnalazioni di effetti prolungati e persistenti dopo una COVID-19 acuta.

La COVID-19 post-acuta viene definita dalla persistenza di sintomi e da sviluppo di sequele oltre le 4 settimane dall'esordio dei sintomi acuti. La COVID-19 post acuta può essere ulteriormente suddivisa in due categorie:

- COVID-19 subacuta o persistente: sintomi e alterazioni clinico-funzionali-radiologiche che persistono da 4 a 12 settimane dopo COVID-19 acuta.
- Sindrome cronica post-COVID-19: sintomi e alterazioni clinico-funzionali-radiologiche che persistono oltre 12 settimane dall'esordio di COVID-19 acuta e non attribuibili a diagnosi alternative.

La **Tabella 3** riassume i più comuni sintomi che si osservano nella COVID-19 post-acuta.

Tabella 3 Classificazione, arco temporale e caratteristiche cliniche della COVID-19 post-acuta.

Tempo dall'esordio dei sintomi acuti	
4 settimane	12 settimane
6 mesi	
RT-PCR per SARS-CoV-2 negativa	
COVID-19 post-acuta	
COVID-19 subacuta o persistente	Sindrome cronica post-COVID-19
Stato generale: Astenia Peggioramento qualità della vita Debolezza muscolare Artralgie	
Apparato respiratorio: Dispnea Tosse Ipossiemia	
Sistema nervoso: Ansia/depressione Disturbi del sonno Disturbi cognitivi Cefalea	
Cardiovascolare: Cardiopalmo Dolore toracico	
Sangue: Tromboembolismo	
Rene: Insufficienza renale cronica	
Cute: Perdita di capelli	

I possibili meccanismi fisiopatologici che spiegano le sequele della COVID-19 sono:

- Alterazioni fisiopatologiche indotte specificamente dal virus;
- Aberrazioni immunologiche e danno infiammatorio in risposta all'infezione acuta;
- Sequele tipiche di una malattia critica.

La valutazione delle sequele respiratorie dovrebbe includere la misura della saturazione ossiemoglobinica, il test del cammino dei 6 minuti, le prove di funzionalità respiratoria, comprendenti oltre alla spirometria anche la misura del transfer del CO (la DLCO, diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio, è un esame utile in caso di patologia polmonare o sintomatologia respiratoria cronica.), e la radiografia del torace. Se vi è il sospetto di fibrosi polmonare o di micro/macro trombosi dei vasi polmonari, per meglio comprendere l'origine dei sintomi e delle alterazioni respiratorie può essere indicato eseguire TC toracica ad alta risoluzione e/o angio-TC.

La valutazione cardiologica dovrebbe includere un elettrocardiogramma ed un ecocardiogramma; inoltre, se si sospettano alterazioni miocardiche può essere impiegata la risonanza magnetica cardiaca.

Nei pazienti con livelli di D-dimero che persistono elevati è da prendere in considerazione un trattamento di trombo-profilassi.

Il numero di pazienti che presenta *grave insufficienza renale* dopo COVID-19 acuto non è elevato e il loro decorso è poco noto; comunque è ragionevole prevedere un monitoraggio della funzione renale. Come gran parte dei pazienti che sopravvivono ad una malattia critica, è indicato un programma educativo e di riabilitazione, unitamente ad un supporto nutrizionale.

Per le *sequele neuropsichiatriche* è indicata una valutazione specialistica al fine di instaurare trattamenti specifici della sindrome ansioso-depressiva, della cefalea e dei disturbi del sonno.

DOMANDE

1. SARS-CoV-2 appartiene alla specie:

- a) Embecovirus
- b) Sarbecovirus
- c) Merbecovirus
- d) Norbecovirus

2. SARS-CoV-2:

- a) entra nella cellula grazie all'espressione di ACE2
- b) non risente dell'attività del recettore per gli androgeni
- c) possiede la proteina spike resistente all'attività della serina-proteasi cellulare TMPRSS2 e di altre proteasi
- d) ha maggiore affinità di legame con ACE2 rispetto a quella di SARS-CoV

3. SARS-CoV-2 può causare:

- a) shock emorragico
- b) elevazione dei marker di miocardiocitolisi
- c) corpolmonale cronico
- d) insufficienza ventricolare sx

4. Fra i criteri maggiori per la definizione di un caso sospetto di COVID-19 rientra:

- a) la tosse
- b) la cefalea
- c) l'astenia
- d) lafaringodinia

5. Le manifestazioni dermatologiche di COVID-19 includono:

- a) esantema morbillo-like
- b) angioedema
- c) follicolite
- d) esantema varicella-like

6. I livelli di RNA di SARS-CoV-2 sono maggiori nei campioni raccolti dal tratto respiratorio superiore:

- a) ventiquattro ore dopo il picco febbrile
- b) nel primo giorno dopo l'insorgenza dei sintomi
- c) nei primi 3 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi
- d) quarantotto ore prima dell'insorgenza dei sintomi

7. Gli elementi più caratteristici di COVID-19 alla TC del torace sono:

- a) strange-paving
- b) opacità bilaterali a vetro smerigliato
- c) opacità del tipo "tree in bud"
- d) segni di panbronchiolite diffusa

8. L'ecografia polmonare:

- a) ha una specificità bassa
- b) ha una buona sensibilità
- c) ha una specificità molto elevata
- d) evidenzia precoci artefatti orizzontali chiamati linee Z

9. Nella sindrome cronica post COVID-19 si può manifestare:

- a) nefrolitiasi
- b) miocardite
- c) tremore
- d) insufficienza renale cronica

10. La valutazione delle sequele respiratorie dovrebbe includere:

- a) il test del cammino dei 6 minuti
- b) la misurazione dell'ossido nitrico esalato
- c) la pletismografia corporea
- d) la scintigrafia polmonare

11. Le più comuni alterazioni laboratoristiche all'ammissione dei pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 includono:

- a) linfocitosi neutrofila ed aumento della procalcitonina e dell'azoto ureico
- b) riduzione della procalcitonina e delle troponine
- c) riduzione delle transaminasi ed aumento della ferritina
- d) linfopenia e marcato aumento delle transaminasi

Risposte esatte: 1/b-2/d-3/b-4/a-5/d-6/c-7/b-8/b-9/d-10/a-11/d

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. COVID-19 Clinical management. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1
2. AIPO. Approccio pragmatico alla diagnosi di polmonite da SARS-CoV-2 [COVID-19] AIPO Ricerche Ed. – Milano. Versione del 29 Aprile 2020.
3. Ballou M, Haga CL. Why Do Some People Develop Serious COVID-19 Disease After Infection, While Others Only Exhibit Mild Symptoms? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1442-8.
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-615
5. Sverzellati N, Ryerson CJ, Milanese G, *et al.* Chest x-ray or CT for COVID-19 pneumonia? Comparative study in a simulated triage setting. *Eur Respir J* 2021; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.04188-2020>).

ABBREVIAZIONI

1. ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme
2. AKI: Acute Kidney Injury
3. ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome
4. COVID-19: coronavirus disease-2019
5. CoV: coronavirus
6. CPAP: continuous positive airway pressure
7. DLCO: diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio
8. FiO₂: frazione inalata di ossigeno
9. GCSF: granulocyte colony stimulating factor
10. GGO: Ground-Glass Opacification
11. HIF: Hypoxia-Inducible Factor
12. IL: interleuchina
13. INF: interferone
14. IP-10: inflammatory peptide 10
15. IRF3: Interferon Regulatory Factor 3
16. MCP-1: monocyte chemotactic peptide 1
17. MERS: Middle East Respiratory Syndrome
18. MIP-1 α : monocyte inflammatory peptide 1 α
19. NETs: neutrophil extracellular traps
20. NF-kB: fattore di trascrizione Nuclear Factor-kB
21. PAMPs: pathogen-associated patterns
22. PaO₂: pressione parziale dell'ossigeno arterioso
23. PCR: proteina C-reattiva
24. PEEP: positive end-expiratory pressure, pressione positiva di fine espirazione,
25. PRRs: pattern recognition receptors
26. RAAS: sistema renina-angiotensina aldosterone
27. RT-PCR: Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)
28. SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome
29. SpO₂: saturazione dell'ossigeno

30. TC: tomografia computerizzata
31. TLR: Toll-likeReceptor
32. TMPRSS2: serina-proteasitransmembrana2
33. TNF- α :Tumor Necrosis Factor α

DOMANDE

SARS-CoV-2 appartiene alla specie:

- Embecovirus
- Sarbecovirus
- Merbecovirus
- Norbecovirus

SARS-CoV-2 :

entra nella cellula grazie all'espressione di ACE2

non risente dell'attività del recettore per gli androgeni

possiede la proteina spike resistente all'attività della serina-proteasi cellulare TMPRSS2 e di altre proteasi

ha maggiore affinità di legame con ACE2 rispetto a quella di SARS-CoV

SARS-CoV-2 può causare:

- shock emorragico
- elevazione dei marker di miocardiocitolisi
- corpulmonale cronico
- insufficienza ventricolare sx

Fra i criteri maggiori per la definizione di un caso sospetto di COVID-19 rientra:

- la tosse
- la cefalea
- l'astenia
- lafaringodinia

Le manifestazioni dermatologiche di COVID-19includono:

- esantema morbillo-like
- angioedema
- follicolite
- esantema varicella-like

I livelli di RNA di SARS-CoV-2 sono maggiori nei campioni raccolti dal tratto respiratorio superiore:

- ventiquattro ore dopo il picco febbrile
- nel primo giorno dopo l'insorgenza dei sintomi
- nei primi 3 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi
- quarantotto ore prima dell'insorgenza dei sintomi

Gli elementi più caratteristici di COVID-19 alla TC del torace sono:

- strange-paving
- opacità bilaterali a vetro smerigliato
- opacità del tipo "tree in bud"
- segni di panbronchiolite diffusa

L'ecografia polmonare:

- ha una specificità bassa
- ha una buona sensibilità
- ha una specificità molto elevata
- evidenzia precoci artefatti orizzontali chiamati linee Z

Nella sindrome cronica post COVID-19 si può manifestare:

- nefrolitiasi
- miocardite
- tremore
- insufficienza renale cronica

La valutazione delle sequele respiratorie dovrebbe includere:

- il test del cammino dei 6 minuti

la misurazione dell'ossido nitrico esalato

la pletismografia corporea

la scintigrafia polmonare

Le più comuni alterazioni laboratoristiche all'ammissione dei pazienti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 includono:

linfocitosi neutrofila ed aumento della procalcitonina e dell'azoto ureico

riduzione della procalcitonina e delle troponine

riduzione delle transaminasi ed aumento della ferritina

linfopenia e marcato aumento delle transaminasi

7. COVID-19 E MALATTIA CARDIOVASCOLARE

1) Federico Capone, 2) Alberto Cipriani, 3) Antonella Cecchetto, 4) Filippo Donato, 5) Cristiano Sarais

1) Federico Capone, Dottorando, Area COVID Sub-intensiva UOC Clinica Medica III, Università di Padova.

2) Alberto Cipriani, Ricercatore Universitario Dipartimento Scienza Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova.

3) Antonella Cecchetto, Ecocardiografia Avanzata, Cardiologia Centro Gallucci, Azienda Università di Padova.

4) Filippo Donato, UCIC e Degenze Cardiologia Centro Gallucci, Azienda Università di Padova

5) Cristiano Sarais, Responsabile Degenze Cardiologia Centro Gallucci, Azienda Università di Padova

Riassunto

I pazienti affetti da infezione sintomatica da parte del virus SARS-CoV-2 che presentano comorbilità cardiovascolari preesistenti sono predisposti ad un decorso di malattia più severo, con un significativo aumento della mortalità. È noto, inoltre, che il COVID-19 determina uno stato infiammatorio con un aumento del fabbisogno metabolico dell'organismo; tale condizione porta a una riduzione della riserva funzionale del sistema cardiovascolare e impedisce una adeguata risposta dell'ospite all'infezione stessa, determinando una più grave evoluzione del quadro clinico connesso. Il COVID-19 determina di per sé un danno a livello miocardico, come dimostrato dall'aumento dei livelli di marcatori di miocardiocitolisi, soprattutto nelle forme severe di malattia. Ciò può dipendere da meccanismi di danno soprattutto indiretto (dati attuali concreti): causato dall'infiammazione, dalla discrepanza tra la domanda e l'offerta di ossigeno da parte del muscolo cardiaco, dallo sviluppo di sindromi coronariche acute o dallo sviluppo di fenomeni tromboembolici nel microcircolo coronarico. Riconoscere e trattare queste condizioni è fondamentale per poter migliorare la prognosi dei pazienti affetti da COVID-19.

L'impatto prognostico delle comorbilità

La malattia cardiovascolare è una comorbilità comune nell'infezione da COVID-19. I primi studi condotti in Cina hanno infatti evidenziato come la malattia cardiovascolare e i fattori di rischio predisponenti, quali l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito, siano condizioni frequentemente preesistenti nei pazienti affetti da COVID-19. La prevalenza di tali co-morbilità, inoltre, è maggiore nei pazienti ricoverati in terapia intensiva e nei deceduti, ed è quindi associata ad una prognosi peggiore. Da più autori è stato dimostrato che nei pazienti ospedalizzati andati in contro a decesso, quasi il 30% presentava ipertensione arteriosa (il 48% dei deceduti), l'8% una coronaropatia (il 24% dei deceduti) (1). Nei pazienti ricoverati in cure intensive, il 49% presentava ipertensione arteriosa, il 21% storia di malattia cardiovascolare e il 17% diabete mellito (2). Altri hanno messo l'accento su aspetti particolari nei pazienti ospedalizzati. Mentre hanno confermato la prevalenza di pazienti ipertesi (50% e 54% in quelli ventilati), hanno sottolineato il fatto che ben 36% (43% ventilati) era obeso, il 25% (28% ventilati) era diabetico, il 14% presentava una coronaropatia (19% in ventilazione assistita) (13). Tali dati sono stati confermati nel report pubblicato su JAMA il 24 febbraio 2020 dal Chinese Center for Disease Control and Prevention relativo a 72.314 casi, che ha messo in luce come a fronte di una mortalità complessiva

del 2,3%, nel 10,5% si è manifestata nei pazienti con preesistente malattia cardiovascolare e nel 7,3% in quelli con diabete (4).

Tali evidenze suggeriscono nel loro complesso che, al contrario di quanto si sarebbe potuto prevedere, è molto più probabile che un paziente con un'evoluzione clinica severa a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2 presenti un quadro di comorbidità cardiovascolare piuttosto che una pneumopatia (quale ad esempio la bronco-pneumopatia cronica ostruttiva o un'interstizio-patia).

Questo dato non è prerogativa esclusiva della malattia da SARS CoV-2, in quanto anche in corso di altre infezioni respiratorie si è osservato un aumento della mortalità per cause cardiovascolari, superiore a quella per tutte le altre cause, compresa la polmonite secondaria.

Ad esempio nei pazienti con SARS e MERS nel 60% dei casi erano documentabili co-morbilità preesistenti, in particolare una malattia cardiovascolare, diabete e una malattia cronica renale ed entrambe le epidemie virali sono risultate associate ad un rischio aumentato di infarto miocardico, scompenso cardiaco acuto e miocardite. In questo contesto è apparso evidente come nei pazienti con SARS-CoV-2 sottoposti a studio ecocardiografico la documentazione di una più bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra all'ingresso risulta predittiva per la necessità di ventilazione meccanica e che l'infezione respiratoria può determinare una disfunzione diastolica cardiologicamente subclinica senza compromissione sistolica.

Non fece eccezione la pandemia influenzale “spagnola” del 1918, perché si richiamava già allora la necessità di identificare precocemente i soggetti ad alto rischio in occasione di future pandemie virali.

L'importanza di problematiche cardiovascolari preesistenti dipende dall'impatto che l'infezione di per sé può avere a livello cardiaco. Considerando nel complesso la possibile insorgenza di danno miocardico (inteso come sia danno ischemico che infiammatorio), eventi aritmici, alterazioni della funzione di pompa biventriolare (riduzione della contrattilità di entrambi i ventricoli cardiaci), è stata rilevata un'incidenza di “complicanze cardiache” del 20-44% nei pazienti ospedalizzati, un fattore che influisce in maniera “indipendente” sulla mortalità da COVID-19.

Che i pazienti con malattia cardiovascolare risentano maggiormente del danno miocardico indotto dal COVID-19 è intuitivo: un paziente con adeguata riserva funzionale (quindi contrattilità conservata biventriolare), può affrontare una riduzione temporanea dell'apporto di ossigeno al miocardio (ipossigenazione da problema polmonare infiammatorio), una perdita transitoria della funzione di pompa a causa di un'infiammazione del muscolo cardiaco o da una alterazione significativa dell'emodinamica, senza che ciò ne comprometta la prognosi. Un paziente con una coronaropatia nota (cardiopatia ischemica cronica) o uno scompenso cardiaco cronico (disfunzione di pompa biventriolare), andrà invece più probabilmente incontro ad un esito infausto nel momento in cui un insulto esterno (infezione da COVID-19) si aggiunga ad una condizione di basale fragilità.

Proprio in relazione alla maggiore suscettibilità dei pazienti cardiopatici ad una forma più grave di COVID-19, l'American College of Cardiology (ACC) ha rilasciato in febbraio 2020 un bollettino nel quale sono state sottolineate le potenziali implicazioni cardiache dell'infezione da coronavirus. Al di là delle strategie di sanità pubblica per la prevenzione della diffusione dell'infezione virale, l'ACC raccomandava che nelle aree dove si concentrano i focolai di infezione sarebbe stato opportuno attuare precauzioni aggiuntive nei pazienti con malattia cardiovascolare nota. L'ACC in questo documento richiamava anche l'importanza della vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica e metteva in guardia sul rischio di non o sotto-diagnosticare un infarto miocardico acuto nel contesto di un'infezione grave da COVID-19. In un successivo update pubblicato il 6 marzo l'ACC raccomandava di adottare precauzioni protettive addizionali nei pazienti con malattia cardiovascolare, di sostituire le

visite ambulatoriali con controlli telefonici o di telemedicina nei pazienti stabili e di predisporre specifici protocolli per la gestione dell'infarto nel contesto dell'epidemia da COVID-19.

Danno miocardico in corso di COVID-19

Come precedentemente accennato il cuore è, dopo il polmone, uno degli organi più colpiti nel corso della malattia causata dal SARS-CoV-2. Il coinvolgimento cardiaco nel COVID-19 racchiude un'ampia gamma di manifestazioni. *Il danno miocardico determinato dal SARS-CoV-2 costituisce uno specifico sottogruppo all'interno di questa macro-categoria.* Per accennare in generale al danno miocardico secondo le attuali linee guida è necessario citare le troponine cardiache e la loro funzione: sono proteine regolatrici che controllano l'interazione calcio-mediata di actina e miosina. Il complesso troponinico consta di 3 subunità: troponina T (TnT), che si lega alla tropomiosina e facilita la contrazione, troponina I (TnI), che si lega all'actina e inibisce l'interazione actina-miosina mediante inibizione dell'attività ATPasica dell'actomiosina e troponina C (TnC), che lega gli ioni calcio.

Per danno miocardico, quindi, si intende il rilievo biomorale di un aumento degli indici di miocardiocitolisi, nello specifico un aumento dei livelli circolanti di troponine cardiache. Tale rilievo, indipendentemente da correlati clinici o strumentali, è indice unicamente di aumento della morte dei cardiomiociti. Non fornisce alcuna informazione in merito al meccanismo che ha determinato la miocardiocitolisi.

Il danno miocardico così definito costituisce un fenomeno piuttosto frequente nei pazienti affetti da COVID-19: una recente meta-analisi ha mostrato una prevalenza del 22% nei pazienti ospedalizzati, raggiungendo il 42% nei pazienti con malattia più severa (5).

Oltre che essere un fenomeno frequente, assume un significato prognostico estremamente rilevante: negli studi considerati nella stessa meta-analisi, i pazienti con alterati livelli di troponina presentavano una mortalità 10 volte più elevata rispetto ai controlli. Il suo significato prognostico è così rilevante da costituire il più importante fattore indipendente di mortalità se confrontata ad altri predittori (6).

Tali evidenze non lasciano dubbi sul fatto che un'elevazione della troponina in un paziente affetto da COVID-19 costituisca un fondamentale indicatore di severità di malattia. Molti dubbi restano invece sull'interpretazione fisiopatologica dei processi che hanno condotto a tal danno. Cercare di comprendere il perché dell'aumento degli indici di miocardiocitolisi è di estrema rilevanza per arrivare ad un corretto approccio clinico e terapeutico.

Di certo la fisiopatologia del danno miocardico in corso di COVID-19 è molteplice e complessa. Dal punto di vista classificativo possiamo sicuramente riconoscere dei meccanismi di *danno diretto*, ovvero condizioni nelle quali il virus aggredisce direttamente il miocardio, e *forme indirette* nelle quali l'infiammazione sistemica, l'iperattivazione della cascata coagulativa e il coinvolgimento vascolare determinano una sofferenza del muscolo cardiaco.

Il danno miocardico diretto è stato tra i primi proposti per spiegare la miocardiocitolisi nel COVID-19. Il motivo risiede nel meccanismo utilizzato dal virus per entrare nelle cellule dell'ospite. Come noto, l'endocitosi del virus è mediata dal legame con il recettore cellulare di superficie per l'ACE2.

È giusto ricordare e premettere che l'ACE è una dicarbossipeptidasi presente in molti tessuti e particolarmente rappresentata sulla superficie endoteliale dei vasi polmonari. L'angiotensina II agisce a livello tissutale attraverso due classi di recettori, AT1 e AT2, che mediano effetti opposti. L'effetto netto di attivazione del RAAS (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone) include la vasocostrizione, la ritenzione di sodio ed acqua con incremento del volume circolante, un aumento della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica. Oltre agli effetti fisiologici descritti, l'attivazione del RAAS ha anche un ruolo in diversi stati patologici con promozione di fenomeni fibrotici, infiammatori e di proliferazione delle cellule muscolari lisce. Studi genetici hanno identificato la presenza di enzimi omologhi ad ACE tra cui l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2) che

fa parte di un sistema ormonale endogeno con effetto di antagonismo sul RAAS. L'azione dell'ACE2 si esplica mediante la conversione di angiotensina II in angiotensina 1-7 che, attraverso il recettore MAS, promuove il rilascio di peptidi vasoattivi come NO, bradichinina e PGE21 con effetto vasodilatatore, antiinfiammatorio ed organo-protettivo. Similmente all'enzima ACE, anche ACE2 è una proteina transmembrana con un sito catalitico extracellulare.

Questo recettore è ampiamente espresso in numerosi tessuti, tra i quali il tessuto miocardico. È quindi sarebbe ragionevole ipotizzare che il virus sia in grado di entrare direttamente all'interno del cardiomiocita, causandone conseguentemente la lisi.

Per quanto estremamente semplice, quest'ipotesi non è granché supportata dai dati disponibili. Il processo innescato dal virus costituirebbe in sostanza una infiammazione miocardica, di conseguenza ci aspetteremmo un quadro clinico simile a quanto osservato in altre forme di miocardite virale. La diagnosi di miocardite va fatta seguendo le indicazioni internazionali anche nei pazienti con COVID-19 (7)(8)(9).

Il *position paper* del Gruppo di Studio europeo delle malattie miocardiche e pericardiche del 2013 (10) distingue la miocardite clinicamente sospetta (ipotizzabile utilizzando indicatori di tipo clinico, laboratoristico ed ecocardiografico) dalla miocardite biopicamente confermata. Nei casi di miocardite sospetta, la diagnosi definitiva dovrebbe essere basata sulla biopsia endomiocardica. La risonanza magnetica cardiaca, i cui indubbi vantaggi diagnostici saranno discussi in seguito, non si sostituisce alla biopsia endomiocardica. Tuttavia, nella comune pratica clinica la biopsia endomiocardica, in assenza di segni di scompenso cardiaco e di aritmie, non viene eseguita, in quanto non disponibile in tutti gli Ospedali e tale deficienza si è resa evidente particolarmente in periodo di pandemia, sia per le difficoltà di trasporto di pazienti critici che per il rischio di diffusione della malattia. Pertanto, in genere la diagnosi non può essere confermata, ma si può solo sospettare sulla base del quadro clinico/anamnestico, bioumorale e soprattutto sull'imaging.

Se andiamo ad analizzare le caratteristiche dei pazienti affetti da COVID-19 che presentano un danno miocardico, noteremo differenze sostanziali rispetto a quanto osservato nei pazienti affetti da miocardite a differente eziologia: questi ultimi sono in genere pazienti giovani, presentano per lo più alterazioni elettrocardiografiche significative, una disfunzione ventricolare sinistra alle indagini di imaging e livelli circolanti di troponina piuttosto elevati. I pazienti affetti da danno miocardico dovuto al SARS-CoV-2 sono invece generalmente più anziani, presentano uno o più fattori di rischio cardiovascolare, non lamentano dolore toracico o equivalenti anginosi, l'elettrocardiogramma è spesso poco dirimente (alterazioni della ripolarizzazione sono descritte in circa il 30% dei pazienti) ed è infrequente il riscontro di significative alterazioni della cinetica ventricolare all'imaging (riduzione della frazione di eiezione <50% in circa 35% dei pazienti) (11).

Fra i casi clinici finora pubblicati, solo in un paziente con COVID-19 e sospetta miocardite è stata effettuata la biopsia endomiocardica (12), che ha dimostrato sì la presenza di una miocardite linfocitaria acuta, ma anche l'assenza del genoma del SARS-CoV-2 (oltre che di altri virus) nei cardiomiociti. Pertanto, al momento attuale, non vi sono dimostrazioni biotiche di miocardite direttamente dovuta al SARS-CoV-2 nell'uomo. Il mancato riscontro biotico di materiale virale nei cardiomiociti si accorda con altri rilievi biotici e autotici, nei quali sono state riscontrate particelle virali nei macrofagi cardiaci, ma non nei cardiomiociti e nelle cellule endoteliali (13). La presenza di particelle virali nei macrofagi cardiaci è stata interpretata come il risultato di una fase viremica oppure della migrazione di macrofagi infetti dai polmoni nei tessuti extrapolmonari. In sintesi, una miocardite causata dall'ingresso del SARS-CoV-2 all'interno dei cardiomiociti è un evento possibile, la cui incidenza è difficilmente determinabile (i casi clinici di miocardite clinicamente sospetta, finora pubblicati, in riferimento all'attuale pandemia da SARS-CoV-2, sono poco più di una decina (14)(15)(16) ma è verosimile che non costituisca il meccanismo di danno miocardico prevalente in questo tipo di pazienti. L'utilizzo indiscriminato o improprio del termine "miocardite" per identificare alcune categorie di pazienti con danno miocardico andrebbe evitato in quanto causa di ulteriore confusione.

Andando ad analizzare invece i meccanismi indiretti di danno miocardico, uno dei principali è sicuramente da ricercare nell'insufficiente apporto di ossigeno ai cardiomiociti, la così detta *ischemia da discrepanza*. Nel corso di un'infezione, le esigenze metaboliche dell'organismo aumentano e conseguentemente al cuore è richiesto un

super-lavoro per garantire un aumento della gittata sistolica. Per poter aumentare la contrattilità e la frequenza cardiaca è però necessario un maggior apporto di ossigeno dal circolo coronarico. Se però l'infezione in questione è un'infezione respiratoria, come nel caso del COVID-19, l'ossigeno disponibile per il cuore invece che aumentare è probabile che si riduca drasticamente; è così che la sofferenza ischemica globale dei cardiomiociti può spesso instaurarsi. È però difficile che i sistemi di compenso del circolo coronarico non riescano a garantire la sopravvivenza dei cardiomiociti (se non fosse così, in tutti i pazienti con insufficienza respiratoria da COVID-19 osserveremmo un danno miocardico). Affinché l'ipoperfusione diventi così grave da determinare una morte cellulare (e quindi un danno miocardico propriamente detto) devono verosimilmente sussistere delle concause, come ad esempio una coronaropatia ostruttiva preesistente, che riduca la riserva coronarica del paziente. Tale sofferenza ischemica dei cardiomiociti può essere correttamente identificata come un vero e proprio infarto miocardico (definito in questo caso infarto miocardico acuto – o IMA - di tipo II) [*squilibrio tra domanda e offerta di O₂ senza rottura di placca aterosclerotica coronarica*] nel caso in cui, oltre al rialzo degli indici di miocardiocitolisi, si osservino anche delle alterazioni clinico/strumentali come dei sintomi anginosi, delle modifiche dell'elettrocardiogramma o la comparsa di nuove aree di ipocinesia all'ecocardiogramma.

I pazienti affetti da COVID-19 possono però presentare anche una ischemia miocardica causata da un'improvvisa ostruzione delle coronarie epicardiche, dovuta alla rottura o all'erosione di una placca aterosclerotica coronarica. In questo caso in genere i sintomi e/o le alterazioni strumentali sono più evidenti e il quadro clinico si configurerebbe nel così detto IMA di tipo I [*Causato da una malattia aterosclerotica coronarica (CAD) e precipitata da una rottura e ulcerazione della placca con formazione di trombo, di emboli o di emorragia intraplacca*]. La positività al SARS-CoV-2 può essere un rilievo incidentale in un paziente con IMA di tipo I così come può essere il COVID-19 di per sé ad aver causato l'infarto.

È noto da tempo che una sindrome infiammatoria come quella causata da un'infezione virale (ad esempio, l'infezione da virus dell'influenza) possa determinare un aumento dei livelli circolanti di sostanze in grado di favorire la destabilizzazione di una placca coronarica (17)(18).

La prima segnalazione di una possibile correlazione tra influenza e infarto miocardico risale ai primi decenni del '900 in seguito a rilevazioni epidemiologiche eseguite durante diverse epidemie influenzali verificatesi negli Stati Uniti nel periodo 1918-29, seguita negli anni da altre sporadiche segnalazioni di un pattern stagionale dell'infarto simile a quello dell'influenza. L'ipotesi patogenetica della correlazione tra infezione da virus influenzale ed infarto miocardico era quella della destabilizzazione di una preesistente placca coronarica mediata dal processo infiammatorio sistemico con conseguente rottura del cappuccio fibroso, esposizione di materiale trombogenico ed occlusione trombotica del vaso. Lo stato infiammatorio può portare a questo risultato tramite numerosi meccanismi, quali la tachicardia con l'aumentato stress della parete, l'ipossia, il rilascio di citochine infiammatorie, l'ipertonio simpatico con conseguenti effetti sul tono vascolare ed uno stato di aumentata trombofilia. Quest'ultimo aspetto assume particolare importanza nei pazienti affetti da COVID-19, nei quali è nota la presenza di una iperattività piastrinica (19)(20). Il virus, infatti, altera la funzione delle piastrine, che presentano una maggiore tendenza all'aggregazione e un'aumentata affinità per il fibrinogeno e per il collagene oltre che un'aumentata capacità di sintesi di trombociti (21).

La combinazione di una placca instabile, di un'iper-reattività piastrinica e di uno stato pro-coagulante (come descritto nella maggior parte dei pazienti affetti da COVID-19) costituisce una miscela esplosiva, in grado di favorire lo sviluppo di IMA di tipo I nei pazienti affetti da COVID-19. Saper riconoscere tra i pazienti con rialzo di troponina il sottogruppo affetto da un IMA di tipo I, è di fondamentale importanza poiché in questo caso è indicato un trattamento specifico: è indispensabile infatti sottoporre questi pazienti ad un esame coronarografico per effettuare, qualora lo si rendesse necessario, un'angioplastica con successivo posizionamento di uno stent coronarico. Nei pazienti nei quali l'elettrocardiogramma dimostri una elevazione del tratto ST (STEMI) l'esecuzione di tale procedura diagnostico/terapeutica rappresenta una priorità assoluta e deve essere eseguita nel più breve tempo possibile. È inoltre necessario intraprendere al più presto una appropriata terapia che comprenda antiaggreganti, anticoagulanti, statine e farmaci mirati alla riduzione del consumo miocardico di ossigeno e al trattamento dei fattori di rischio cardiovascolari. A differenza di pazienti con danno miocardico dovuto ad altri

meccanismi, i pazienti con IMA di tipo I presenteranno in genere un rapido aumento e/o una riduzione dei valori di troponina circolante, secondo una curva caratteristica. Come detto, è molto più probabile che l'evento esordisca con dei sintomi tipici (dolore toracico o equivalenti anginosi) e che un supporto alla diagnosi derivi dalle indagini elettrocardiografiche o di imaging.

Sebbene la possibilità che una terapia antiaggregante possa portare un beneficio clinico nei pazienti affetti da COVID-19, con evidenze strumentali di una tendenza alla normalizzazione del profilo pro trombotico (22) al momento non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare l'introduzione di una terapia antiaggregante in tutti i pazienti con COVID-19. È quindi necessario che il sottogruppo dei pazienti con IMA di tipo I venga riconosciuto precocemente per intraprendere un'antiaggregazione che potrebbe essere salvavita.

Proseguendo con l'analisi dei meccanismi indiretti di danno miocardico, di grande interesse è sicuramente il ruolo dell'*infiammazione sistemica*, sia per il suo ruolo diretto che per quello esercitato in combinazione con l'attivazione della cascata coagulativa. Nella sua evoluzione clinica, dopo una fase di replicazione virale, il COVID-19 assume certamente i tratti di una malattia infiammatoria sistemica. La così detta "tempesta citochinica" causata da una attivazione disregolata e massiva del sistema immunitario, si caratterizza per elevati livelli circolanti di numerosi mediatori, tra i quali l'IL-6 e il TNF- α . Come è ben noto da modelli animali, elevati livelli di IL-6 e TNF- α possono alterare la funzionalità dei canali del calcio e il rilascio di ossido nitrico, contribuendo alla disfunzione miocardica nei pazienti con condizioni di iper-infiammazione, come ad esempio i pazienti con shock settico. Un'altra condizione caratterizzata da risposta citochino-mediata è lo shock cardiogeno secondario ad infarto miocardico acuto, dove possiamo osservare una riduzione della FE [Frazione di Eiezione] e un aumento del volume dei due ventricoli (23).

Tali meccanismi potrebbero in parte giustificare il danno miocardico che osserviamo nei pazienti affetti da COVID-19.

Un'altra conseguenza della tempesta citochinica si può notare osservando gli *effetti del COVID-19 a livello endoteliale*. Il danno endoteliale è un elemento centrale nell'interpretazione della fisiopatologia globale del COVID-19. Naturalmente l'endotelio della circolazione coronarica non è esente dal quadro osservato ad esempio a livello della microcircolazione polmonare o glomerulare. In numerosi reperti autoptici è descritta la presenza di trombi sia a livello delle coronarie epicardiche che, più frequentemente, a livello del microcircolo coronarico (24) (25). Tale evidenza ha spinto alcuni a suggerire che i microtrombi possano essere la principale causa di morte cardiomiocitaria (26).

Sebbene i riscontri autoptici riportino costantemente la presenza di una massiva trombosi del microcircolo a livello del polmone o di altri organi, a livello coronarico il fenomeno è molto meno diffuso: viene descritto in meno del 20% dei campioni cardiaci (24)(25).

In conclusione, possiamo dire che sebbene la microtrombosi coronarica possa contribuire in maniera significativa al danno miocardico, anche in questo caso non è verosimilmente da considerarsi come il meccanismo prevalente.

Peraltro, il sistema immunitario può colpire con ogni probabilità il cuore anche tramite una forma di vasculite propriamente detta. È quello che si osserva nelle vasculiti di Kawasaki descritte in alcuni bambini affetti da COVID-19. Si ritiene che i bambini siano meno suscettibili degli adulti a sviluppare manifestazioni cliniche severe a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, sono stati recentemente descritti numerosi casi di sindrome iperinfiammatoria con caratteristiche tipiche della malattia di Kawasaki in pazienti pediatrici positivi al SARS-CoV2. Dati epidemiologici italiani coerentemente riportano un aumento di 30 volte dell'incidenza della malattia simile alla Kawasaki tra i bambini durante il picco della pandemia. Le *case series* e l'indagine epidemiologica sopradescritta suggeriscono come l'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini possa portare ad una sindrome iperinfiammatoria con caratteristiche simili a quelle della malattia di Kawasaki, comprese le anomalie delle arterie coronariche.

La *sindrome di Tako-Tsubo* (detta anche cardiomiopatia da stress) è un altro potenziale meccanismo di danno miocardico in corso di COVID-19. La sindrome è causata da una iperattivazione adrenergica con conseguen-

te alterazione della contrattilità miocardica. Non è stato stabilito quale possa essere il trigger [meccanismo di accensione], tuttavia non sorprende che la sindrome di Tako-Tsubo, nelle sue varianti tipica ed atipica, possa svilupparsi in pazienti affetti da COVID-19 o familiari, se si considera lo stress fisico e psicologico associato all'infezione (27).

In questi casi la presentazione clinica si è manifestata con dolore toracico, associato ad alterazioni dell'ECG (sopra-slivellamento del tratto ST e presenza di ampie onde T negative con prolungamento dell'intervallo QT). La conferma, come descritto oltre, deriva però dall'ecocardiografia. Un'indagine condotta negli Stati Uniti su pazienti affetti da COVID-19 sottoposti ad esame ecocardiografico ha dimostrato infatti la presenza di reperti compatibili con una cardiomiopatia da stress nel 4% dei casi. Oltre all'incidenza significativamente elevata, anomala era anche la distribuzione dei pazienti, tutti di sesso maschile (in contrasto con quanto solitamente descritto nella sindrome di Tako-Tsubo non COVID-relata).

In sintesi, la ricerca di una elevazione degli indici di miocardiocitolisi è di fondamentale importanza nei pazienti affetti da SARS-CoV 2, poiché il riscontro di alterati valori di troponina cardiaca rappresenta un fattore prognostico negativo di indubbia rilevanza. Lo studio dei fattori di rischio e del quadro clinico/strumentale associato al danno miocardico può aiutare nel districarsi tra le possibili eziologie della sofferenza miocardica che osserviamo. Nella maggior parte dei casi il trattamento si limiterà comunque alla migliore terapia di supporto possibile, mirando al mantenimento di adeguati valori di pressione parziale di ossigeno circolante e di pressione arteriosa e di emoglobina. Una terapia antifiammatoria (principalmente basata sull'impiego di farmaci corticosteroidi) può aiutare a limitare i danni causati dal sistema immunitario iper-attivato nel corso del COVID-19 e quindi a ridurre anche il danno miocardico. È sempre però opportuno cercare di riconoscere il sottogruppo di pazienti che presentano un quadro clinico suggestivo di infarto miocardico causato da una destabilizzazione di una placca coronarica: questa specifica condizione merita infatti un trattamento specifico che non può essere trascurato.

PAZIENTI CON COVID-19: IMPLICAZIONI ECOCARDIOGRAFICHE

INTRODUZIONE

Antonella Cecchetto, Cristiano Sarais

In considerazione del rischio di danno miocardico virus indotto e di complicazioni secondarie alla malattia polmonare o a cardiopatie preesistenti, nel contesto di una infezione da COVID-19, si rende necessario ottenere un imaging cardiaco particolarmente attento. Nello specifico si utilizza principalmente l'ecocardiografia come strumento diagnostico di primo livello, la cui utilità si dimostra di estrema utilità per la diagnosi, il monitoraggio e per la previsione della prognosi nei pazienti infetti. Nonostante molti studi sulla base dell'incremento della troponina abbiano riportato un'alta incidenza di danno miocardico. Recenti pubblicazioni (28) hanno dimostrato che il danno miocardico, associato ad anomalie all'ecocardiografia transtoracica, correla con un più elevato rischio di morte, suggerendo che questa modalità di imaging sia in grado di fornire un valore prognostico elevato aggiuntivo.

PROBLEMATICHE DIAGNOSTICHE NEI PAZIENTI CON COVID-19

(Antonella Cecchetto, Cristiano Sarais)

I principali benefici dell'ecocardiografia transtoracica derivano dalla rapidità di utilizzo e dalla disponibilità di eseguire l'indagine anche al letto del paziente. Tuttavia, in considerazione dell'esposizione diretta e prolungata

dell'operatore, si associa ad un rischio aumentato di trasmissione dell'infezione. Pertanto, la Società Americana di ecocardiografia ha pubblicato una guida all'uso sicuro, efficiente ed appropriato dell'ecocardiografia, basato sul rispetto di protocolli di sicurezza, sulla sanificazione degli strumenti e sul beneficio clinico dell'esame in relazione all'appropriatezza della richiesta (29). In questa ottica è stato dimostrato che le principali indicazioni all'esame sono un sospetto scompenso cardiaco nel 40%, un sospetto scompenso destro (ridotta funzione del ventricolo destro) nel 20% ed un aumento dei biomarcatori cardiaci (aumento della troponina) nel 26%, ma che i risultati dell'indagine sono in grado di modificare il management terapeutico successivo solo nel 33% dei casi (30). Per questo motivo non viene raccomandato l'utilizzo di routine dell'ecocardiografia. Per un utilizzo razionale dell'ecocardiografia nei pazienti con COVID-19, può essere utile invece distinguere due categorie di pazienti: quelli stabili (sotto il profilo emodinamico e/o aritmico) e asintomatici e quelli instabili o sintomatici. Il sospetto di patologia cardiaca nei pazienti stabili ed asintomatici è in genere secondario all'aumento dei biomarcatori cardiaci o al riscontro di alterazioni elettrocardiografiche, entrambi effettuati a tutti i pazienti al momento del ricovero, anche alla luce del significato prognostico associato al dosaggio della troponina. Non è chiaro se in un paziente con COVID-19 stabile e asintomatico, a fronte di un aumento della troponina e/o del riscontro di alterazioni elettrocardiografiche, sia sempre giustificata l'esecuzione di un ecocardiogramma (31). Altri Autori (32) hanno dimostrato, sulla base di uno studio retrospettivo, che il dosaggio del BNP (Peptide Natriuretico di tipo B) e troponina è predittivo di riscontri ecocardiografici significativi (moderata o severa disfunzione ventricolare sinistra, attraverso parametri che determinano la funzione di pompa ventricolare sinistra, quali frazione di eiezione (FE) $\leq 35\%$ e *wallmotion score index* [punteggio indice del movimento di parete]-WMSI $\geq 1,5$, moderata o severa disfunzione ventricolare destra, moderato o severo versamento pericardico, pressione sistolica in arteria polmonare-PAPs ≥ 50 mmHg, trombi intracardiaci, disfunzione valvolare emodinamicamente rilevante) e quindi può rappresentare un semplice sistema di screening atto ad individuare pazienti meritevoli di una valutazione cardiologica urgente. Probabilmente, la richiesta appropriata di un ecocardiogramma transtoracico standard dovrebbe essere effettuata coinvolgendo il cardiologo clinico, che dopo aver valutato le informazioni cliniche, il tipo di alterazioni elettrocardiografiche e l'entità dell'aumento dei biomarcatori, stabilisce il corretto timing per l'esecuzione dell'esame in ogni specifica situazione, bilanciando rischio/beneficio del singolo paziente con eventuali ricadute prognostiche e terapeutiche. Nel caso, invece, dei pazienti instabili o sintomatici, la ricerca di una cardiopatia strutturale è considerata sempre giustificata (31). Nell'era del COVID-19, l'ecocardiografia è diventata parte integrante di una ecografia multiorgano. La "point-of-care ultrasound" (POCUS) [l'ecocardiografia al letto del malato] ha assunto un ruolo emergente in aggiunta all'ecocardiogramma transtoracico standard, permettendo di valutare rapidamente con un equipaggiamento limitato nel paziente affetto da COVID-19, l'eziopatogenesi della dispnea, riducendo così il rischio di trasmissione dell'infezione. La POCUS generalmente può essere usata per valutare velocemente le stesse strutture transtoraciche studiate con l'ecocardiografia standard, tuttavia con un potere di risoluzione inferiore e spesso senza valutazioni Doppler. Lo scopo è di valutare qualitativamente la funzione del ventricolo sinistro, del ventricolo destro, la contrattilità regionale ed il versamento pericardico, per identificare i pazienti che possono beneficiare di una ecocardiografia completa, limitando così i test non necessari (33).

Se l'ecocardiografia transtoracica è la tecnica raccomandata, l'ecocardiogramma transesofageo dovrebbe essere limitato, per l'elevato rischio di esposizione e contaminazione dell'equipaggiamento, ai pazienti critici, con instabilità emodinamica e con finestre acustiche inadeguate all'ecocardiogramma transtoracico, e al monitoraggio di procedure invasive urgenti.

ECOCARDIOGRAFIA E DANNO MIOCARDICO

(Antonella Cecchetto, Cristiano Sarais)

Come precedentemente discusso, il danno miocardico è un fenomeno frequente nei pazienti ricoverati con COVID-19 e può dipendere da molteplici meccanismi. Per un suo corretto inquadramento diagnostico, prognostico e terapeutico è fondamentale l'integrazione con accertamenti strumentali. Nel caso in cui in un paziente con

aumento della troponina cardiaca vengano riscontrate delle anomalie elettrocardiografiche e/o ecocardiografiche, per poter essere interpretate come espressione di danno miocardico acuto, queste devono essere di nuova insorgenza (34)(35)(36) e contestuali all'aumento della troponina (37).

Ciò non è di secondaria importanza, in quanto i pazienti con COVID-19 presentano spesso comorbidità di tipo cardiovascolare (37)(38)(39) pertanto, anomalie elettrocardiografiche ed ecocardiografiche possono essere preesistenti e non correlate all'infezione (41).

Nel sospetto clinico, laboratoristico ed elettrocardiografico di un danno miocardico acuto, l'ecocardiografia transtoracica rappresenta l'indagine di primo livello, mirata primariamente alla valutazione della funzione biventricolare. Una anormale funzione sistolica del ventricolo sinistro è individuata mediante la riduzione della FE e/o con alterazioni focali della contrattilità di parete. La disfunzione ventricolare destra è caratterizzata all'ecocardiografia attraverso una valutazione qualitativa, mirata alla valutazione della contrattilità di parete, e quantitativa che include la determinazione della dilatazione (nelle finestre parasternali diametro telediastolico del tratto di efflusso destro >30 mm, in apicale focalizzata diametro basale telediastolico >40 mm, in apicale 4 camere rapporto del diametro basale del ventricolo destro e sinistro $\geq 0,9$, area telediastolica >20 cm²) e della funzione del ventricolo destro (frazione di variazione delle aree/FAC $<35\%$, escursione sistolica dell'anulus tricuspidalico/TAPSE <17 mm e velocità sistolica dell'anulus tricuspidalico attraverso il *tissue Doppler imaging*/onda s' al TDI $<9,5$ cm/sec). Ad esemplificazione, riportiamo un caso clinico di un paziente COVID-19, ventilato meccanicamente e con embolia polmonare massiva, che ha sviluppato una disfunzione ventricolare destra (Figura 1).

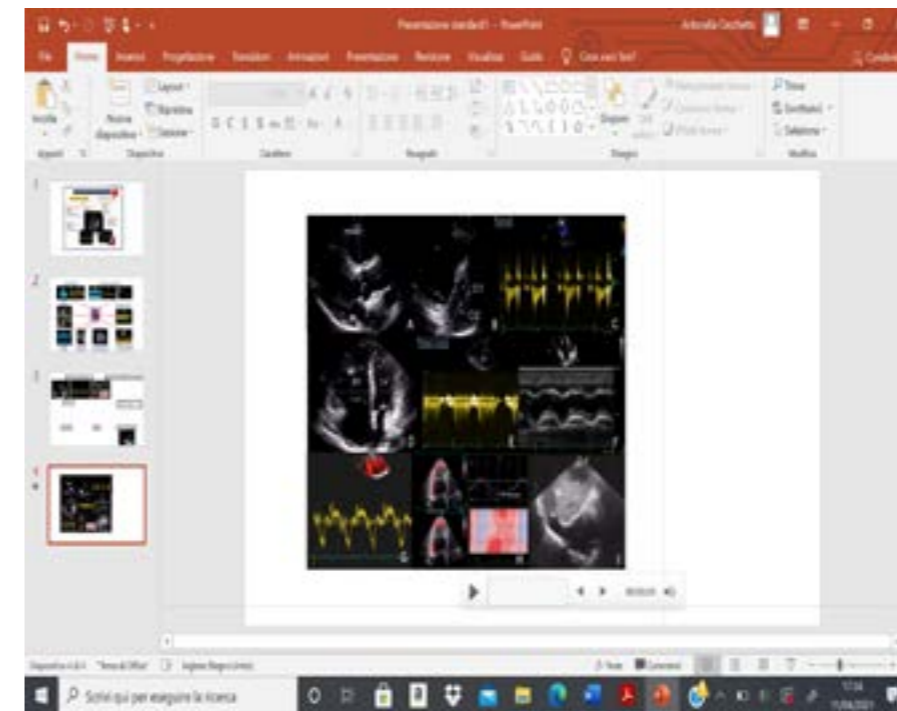


Figura 1: studio ecocardiografico di paziente COVID-19 con embolia polmonare. A. finestra parasternale asse lungo che evidenzia (linea blu) la dilatazione dell'efflusso destro. B. parasternale asse corto che evidenzia l'appiattimento sistolico del setto interventricolare, segno di sovraccarico di pressione del ventricolo destro. C. Doppler pulsato all'efflusso destro che dimostra AT <100 msec e "notch" mesosistolico, indicativi di aumentate resistenze vascolari polmonari. D. finestra 4 camere apicale con dilatazione del ventricolo destro (diametro basale RV $>$ LV). E. Doppler continuo del rigurgito tricuspidalico che mostra un aumento della pressione sistolica in arteria polmonare. F. TAPSE ridotto. G. Onda s' dell'anulus tricuspidalico al TDI ridotta. H. Riduzione dello strain longitudinale globale della parete libera del ventricolo destro. I. proiezione sottocostale che mostra una vena cava inferiore dilatata ed ipocollassante.

Lo spettro di manifestazioni cardiache in pazienti ospedalizzati con COVID-19 è stato descritto per primo dal

gruppo di Szekely e Lichter (42), i quali hanno effettuato una valutazione ecocardiografica completa entro 24 ore dal ricovero in 100 pazienti consecutivi, ripetendo l'esame nei casi con deterioramento clinico.

In un terzo dei casi l'ecocardiogramma si presenta normale. Il riscontro più comune (39%) è una dilatazione ed una disfunzione del ventricolo destro, seguita da una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (16%) e da una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (10%). I pazienti con un incremento della troponina (20%) o con una condizione clinica peggiore, non evidenziano differenze in termini di funzione sistolica del ventricolo sinistro rispetto ai pazienti con troponina normale e migliore condizione clinica, ma presentano una peggiore funzione del ventricolo destro. Nei pazienti (20%) con deterioramento clinico, la più comune anomalia ecocardiografica al follow up si manifesta con un peggioramento della funzione del ventricolo destro (12 pazienti), seguita dal peggioramento della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro (5 pazienti). Vediamo ora nel dettaglio, quali sono le principali alterazioni ecocardiografiche riscontrate nei pazienti ricoverati con infezione da COVID-19 (**Tabella 1**).

Tabella 1: Comuni riscontri ecocardiografici in pazienti COVID-19
<input type="checkbox"/> Funzione cardiaca iperdinamica (stadio di presentazione iniziale) con o senza riduzione delle resistenze vascolari periferiche
<input type="checkbox"/> Riduzione globale della funzione contrattile negli stadi avanzati di malattia
<input type="checkbox"/> Cardiomiopatia da stress o Tako-Tsubo (<i>apical-ballooning</i>)
<input type="checkbox"/> Alterazioni segmentarie della contrattilità del ventricolo sinistro
<input type="checkbox"/> Dilatazione del ventricolo destro
<input type="checkbox"/> Riduzione della funzione sistolica del ventricolo destro
<input type="checkbox"/> Ipertensione polmonare
<input type="checkbox"/> Ispessimento del setto interventricolare
<input type="checkbox"/> Versamento pericardico

IL VENTRICOLO SINISTRO E IL COVID-19

(Antonella Cecchetto, Cristiano Sarais)

Per quanto riguarda la malattia causata dal SARS-CoV-2, le informazioni sulla disfunzione ventricolare sinistra riportate negli studi sono piuttosto variabili. Lo studio sopra citato conferma una disfunzione sistolica ventricolare sinistra nel 10% (42).

Lo studio di Deng et al. (41) su pazienti ricoverati con COVID-19, ha mostrato che la FE media del ventricolo sinistro è nei limiti di norma; solo il 5,4% dei pazienti ha una FE <50% (indice di disfunzione di grado lieve) e nessun paziente una FE <40% (indice di disfunzione di grado moderato). In entrambi i gruppi di studio, pazienti con COVID-19 grave e non grave non differiscono in termini di disfunzione, dimensioni cavitari e spessori parietali del ventricolo sinistro. Al contrario, la troponina aumenta soprattutto nei pazienti con COVID-19 grave. Questi dati rinforzano il concetto che l'aumento della troponina, pur indicando la presenza di un danno miocardico, sembrerebbe esprimere soprattutto, nei pazienti con COVID-19, la gravità della malattia sistemica (43). Va anche sottolineato come la maggior parte dei pazienti deceduti nella casistica sopra riportata aveva una FE del ventricolo sinistro normale (41).

La più grande raccolta di ecocardiogrammi in pazienti COVID-19 è stata pubblicata da Dweck et al. (45), che hanno collezionato dati attraverso una survey online multicentrica. Furono esaminati 1216 pazienti, di cui il 26% con cardiopatia preesistente. Il 55% dei pazienti con ecocardiogramma alterato era rappresentato da pa-

zienti anziani, con preesistente cardiopatia, valvulopatia e storia di scompenso cardiaco. Una disfunzione sistolica ventricolare sinistra fu diagnostica nel 37,4% dei pazienti, di cui il 17% con una FE lievemente ridotta, il 12% con una FE moderatamente ridotta e il 7% con una FE severamente ridotta. In aggiunta il 3% mostrava segni di un nuovo infarto miocardico, il 3% di miocarditi e il 2% di una cardiopatia da stress. In merito ai pazienti senza una preesistente cardiopatia, il 46% aveva un ecocardiogramma anormale e il 25% alterazioni del ventricolo sinistro. Allo stesso modo, Jain et al. (46), analizzando gli ecocardiogrammi di 72 pazienti, individuarono una FE <50% nel 34,7% attraverso una stima visiva.

Van den Heuvel et al. (47) in 51 pazienti consecutivi trovarono una disfunzione sistolica nel 27%, di cui nel 50% in termini di riduzione dello strain longitudinale globale (GLS). **L'ecocardiografia con metodica speckle tracking (STE)** è una nuova modalità, utilizzata insieme all'ecocardiografia convenzionale bidimensionale, che valuta la funzione globale e regionale del miocardio ventricolare sinistro, identificando una disfunzione miocardica subclinica. Essa studia nello specifico la deformazione miocardica (conosciuta come strain longitudinale globale), ossia l'accorciamento del miocardio sul piano longitudinale. Nei pazienti con COVID-19 è stata trovata una riduzione significativa dello strain del ventricolo sinistro indipendente dalla FE, che sappiamo poter essere normale nei pazienti settici, con un significato predittivo in termini di mortalità (48)(49).

Baycan et al. (48) valutando 100 pazienti con FE normale, trovarono una riduzione del GLS rispetto ad un gruppo di controllo, indipendente dalla gravità del COVID-19. È stato proposto a tal proposito un cutoff assoluto di GLS <13% come miglior marker di mortalità in terapia intensiva in pazienti in shock settico. È stato riportato un pattern frequente di riduzione dello strain nei segmenti basali del ventricolo sinistro, suggerendo un'area del miocardio più suscettibile al danno indotto dal virus (50)(51).

Un'altra nuova valutazione introdotta in ecocardiografia è la **determinazione del lavoro miocardico**, utilizzando lo strain derivato da metodica STE indicizzato per la pressione arteriosa sistolica, allo scopo di ottenere una misura della funzione sistolica indipendente dal carico. Una ridotta efficienza del lavoro miocardico è stata associata con un incremento della mortalità e potrebbe rappresentare un precoce marker di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (52)(53).

La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, determinata con il Doppler pulsato a livello della valvola mitrale, è stata riportata nella recente letteratura in associazione ad infezione da COVID-19. Il rapporto E/A può essere usato per determinare non invasivamente le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e si è visto che è frequentemente elevato nei pazienti con COVID-19. Tuttavia, può essere difficile determinare l'acuità della disfunzione diastolica in pazienti con un'alta prevalenza di comorbidità sottostanti come ipertensione e diabete (54).

L'ecocardiografia costituisce, in genere, la metodica diagnostica impiegata in prima battuta per la diagnosi di disfunzione ventricolare. In base a quanto si è spiegato sopra, non è detto che essa necessariamente evidenzii, in pazienti con alterazioni elettrocardiografiche e/o aumento della troponina, la presenza di disfunzione ventricolare. Inoltre, una volta riconosciuta una disfunzione ventricolare sinistra, la definizione eziologica della stessa può richiedere ulteriori approfondimenti. Per stabilire la causa della disfunzione ventricolare vanno pertanto considerate anche metodiche di imaging cardiaco di secondo livello, come la risonanza magnetica cardiaca, la coronarografia o la tomografia computerizzata, a seconda dello scenario clinico.

QUADRI SPECIFICI DI DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA

(Antonella Cecchetto, Cristiano Sarais)

La disfunzione ventricolare sinistra può essere distinta in due categorie: ischemica e non ischemica. Nell'ambito della disfunzione ventricolare sinistra non ischemica, sulla base di casi clinici pubblicati, è possibile distinguere alcuni quadri specifici: la disfunzione ventricolare da stress, quella da citochine e la miocardite (55). Gli autori, alla luce dell'assenza di una coronaropatia ostruttiva in una buona percentuale di pazienti COVID-19 con so-

spetta sindrome coronarica acuta, sottolinearono l'importanza della diagnosi differenziale tra l'infarto miocardico di tipo 1, tipo 2 e la miocardite, per le inevitabili ripercussioni terapeutiche.

La disfunzione ventricolare da stress (nota anche come sindrome Tako-Tsubo) è stata osservata in pochi casi finora pubblicati in corso di COVID-19, il primo pubblicato da Meyer et al (56) (57).

La diagnosi è stata sospettata all'ecocardiografia, per la tipica contrazione del ventricolo sinistro ad *apical-ballooning* sistolico [*aspetto a palla*], ed è stata confermata alla coronarografia o tomografia computerizzata, per l'assenza di significative lesioni coronariche. La tipicità delle alterazioni della contrattilità del ventricolo sinistro nella cardiomiopatia da stress sta nella distribuzione non coronarica. La variante tipica si caratterizza per l'acinesia/discinesia/ipocinesia apicale con l'ipercinesia dei segmenti basali. Il pattern inverso si caratterizza per l'acinesia/ipocinesia basale con l'ipercinesia apicale. Altri rari pattern sono la Tako-Tsubo globale con diffusa ipo/acinesia e risparmio apicale, la variante biventricolare e focale (58).

Una revisione retrospettiva di 169 casi eseguita da un gruppo di studio americano, ha individuato 7 pazienti con caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche suggestive per sindrome Tako-Tsubo, dei quali 3 con aspetto ecocardiografico tipico (*apical-ballooning*), 2 inverso o medio-ventricolare, uno biventricolare ed uno globale. La mortalità intraospedaliera fu osservata nel 57% dei pazienti, molto elevata se consideriamo la prognosi generalmente buona dei pazienti con cardiomiopatia da stress. Gli elementi ecocardiografici che identificavano i pazienti a più elevato rischio furono la FE ridotta ($\leq 45\%$), l'insufficienza mitralica più che lieve, la disfunzione ventricolare destra associata e la tachicardia sinusale al momento dell'esame. Tuttavia, in questo studio non viene riportata una conferma diagnostica mediante studio delle coronarie (59).

In pazienti con COVID-19, lo scompenso cardiaco non è infrequente, probabilmente in risposta ad una risposta infiammatoria sistemica, ad un danno miocardico mediato dal sistema immunitario con iper-attivazione della cascata citochinica o ad una ipossiemia associata alla progressione della pneumopatia. Sotto il profilo ecocardiografico, la disfunzione ventricolare sinistra dovuta a disregolazione del sistema citochinico non ha elementi morfologici caratteristici, in quanto può determinare una compromissione diffusa della funzione miocardica, anche reversibile. È riportato un caso clinico in letteratura di grave disfunzione sistolica ventricolare sinistra transitoria in corso di COVID-19, in assenza di un fenotipo ecocardiografico caratteristico per cardiomiopatia da stress. L'instabilità del paziente richiese supporto inotropo (utilizzo di amine endovena in pompa) e meccanico al circolo con ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO, utilizzato per la circolazione extracorporea). La biopsia miocardica, mostrando solo modici segni di infiammazione, portava ad escludere una miocardite fulminante, avvalorando invece l'ipotesi di una disfunzione ventricolare secondaria a citochine (60).

Pertanto, in pazienti sintomatici con aumento del BNP o NT-proBNP, la diagnosi di scompenso cardiaco è probabile e deve essere confermata la presenza di una cardiopatia strutturale con l'ecocardiogramma; al contrario se gli indici laboratoristici di scompenso sono negativi, per l'elevato potere predittivo negativo, l'ecocardiogramma non è indicato.

Per quanto riguarda il ruolo dell'imaging nella diagnosi di infiammazione miocardica da COVID 19, data la non sempre immediata disponibilità di un approfondimento con risonanza magnetica, l'ecocardiografia resta un esame centrale per l'inquadramento del paziente. È necessario ricordare che ci sono stati pochi casi di miocardite da COVID-19 identificati in letteratura in sei pazienti la FE ventricolare sinistra era normale, altri sei casi erano contraddistinti da grave disfunzione sistolica ventricolare sinistra con marcata riduzione della FE, in un caso la disfunzione sistolica ventricolare sinistra era moderata e in uno lieve; in altri due casi la disfunzione era biventricolare, in un ultimo caso il paziente aveva un pattern di contrazione ventricolare tipo Tako-Tsubo inverso, con ipocinesia dei segmenti basali e medi e normocinesia dell'apice; ci sono stati casi con una prevalente espressività pericarditica e grave versamento pericardico tamponante. Gran parte dei casi di miocardite clinicamente sospetta in corso di COVID-19 ha superato la fase acuta. In 5 casi la FE ventricolare sinistra è ritornata, dopo il trattamento, nei limiti di norma. In un caso la FE è migliorata da 35% a 44%. Di alcuni casi non è nota l'evoluzione. Un caso clinico di sospetta miopericardite acuta mostrò all'ecocardiogramma un incremento degli spessori parietali associato ad una diffusa iperecogenicità, confermato alla risonanza magnetica cardiaca. Dopo una terapia con inotropi, antivirali e corticosteroidi si assistette ad una riduzione dell'ipertrofia parietale, ad un

miglioramento della FE e ad una riduzione del versamento pericardico (61). All'ecocardiografia standard, il versamento pericardico e raramente il tamponamento cardiaco secondari a pericardite e perimicardite sono stati descritti, vanno verosimilmente considerati nella diagnosi differenziale del paziente con deterioramento clinico e scompenso (62)(63)(64)(65).

IL VENTRICOLO DESTRO E IL COVID-19

(Antonella Cecchetto, Cristiano Sarais)

Una isolata disfunzione ventricolare destra nel gruppo di pazienti con infezione da COVID-19 può suggerire un'ipertensione polmonare acuta, un infarto miocardico destro o una focale infiammazione miocardica del ventricolo destro. Data l'elevata incidenza di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) richiedente una ventilazione meccanica e lo stato di ipercoagulabilità responsabile dello sviluppo della trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, si può pensare che il danno al parenchima polmonare ed al microcircolo polmonare possano contribuire alla dilatazione e disfunzione ventricolare destra. In aggiunta, la pressione di fine espirazione positiva, comune supporto ventilatorio, può acutamente peggiorare la funzione del ventricolo destro, e questa disfunzione che persiste correla con una prognosi infausta (66).

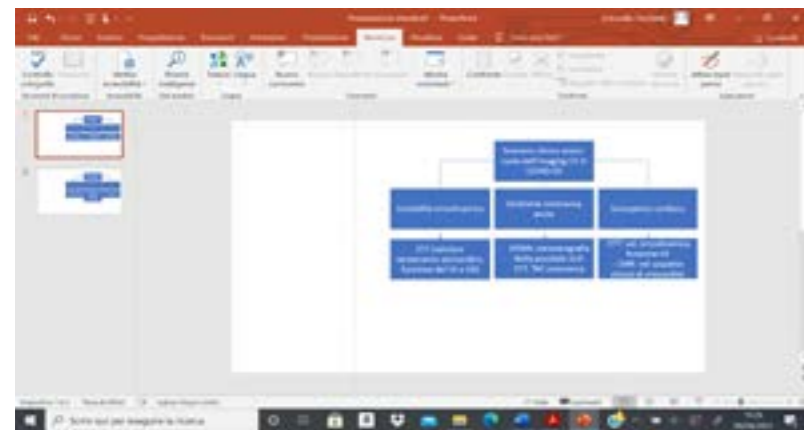
Sono stati pubblicati dati sul coinvolgimento del ventricolo destro in corso di COVID-19. Il gruppo di Szekely e Lichter (66), che ha condotto per primo uno studio ecocardiografico entro 24 ore dal ricovero, ha descritto una dilatazione del ventricolo destro nel 40% dei pazienti, con o senza disfunzione. In termini di funzione del ventricolo destro, la "*acceleration time*" (AT) polmonare, tempo per raggiungere la massima velocità di flusso all'efflusso ventricolare destro, è risultata ridotta, a dimostrazione di un aumento delle resistenze vascolari polmonari, e il picco dell'onda s' al TDI e la FAC sono risultate inferiori rispetto ai valori di normalità, a dimostrazione di una ridotta funzione del ventricolo destro. La riduzione della AT, che suggerisce un aumento del post carico del ventricolo destro, ha assunto un valore prognostico, essendo associata ai quadri clinici più complessi. Solo i parametri relativi ad aumento di dimensioni e peggioramento di funzione del ventricolo destro correlavano con un progressivo deterioramento clinico osservato nel 20% dei pazienti e con l'aumento della troponina. Anche Lazzeri et al. (67) hanno dimostrato, in una popolazione di 42 pazienti con ARDS moderata-severa, che il rilascio di troponina è in relazione con la disfunzione del ventricolo destro. Argulian et al. (68) hanno condotto uno studio ecocardiografico su 105 pazienti consecutivi ricoverati, dei quali il 30% al momento dell'esame ecocardiografico presentava un supporto meccanico ventilatorio. La dilatazione ventricolare destra era definita in termini di diametro diastolico basale del ventricolo destro $>4,1$ cm nella sezione apicale "*focused*" per il ventricolo destro e/o di rapporto fra il diametro basale del ventricolo destro e sinistro $\geq 0,9$ nella sezione apicale 4-camere. La dilatazione del ventricolo destro venne osservata nel 31% dei pazienti e all'analisi multivariata la dilatazione ventricolare destra è risultata l'unica variabile significativamente associata alla mortalità. In uno studio di Li et al. (69) 120 pazienti consecutivi con COVID-19 sono stati sottoposti ad ecocardiografia allo scopo di studiare la funzione sistolica del ventricolo destro, utilizzando sia parametri convenzionali (come la FAC, il TAPSE e il picco dell'onda s' al TDI) sia lo strain longitudinale mediante metodica STE della parete libera. I pazienti con maggior compromissione della deformazione longitudinale del ventricolo destro (cutoff dello strain di -23%) avevano maggiore probabilità di avere: frequenza cardiaca aumentata, elevati valori di PCR e D-dimero, di ricevere ossigeno ad alto flusso e ventilazione meccanica, maggiore incidenza di danno miocardico acuto, ARDS e trombosi venosa profonda e di avere maggiore mortalità. Interessante che la deformazione miocardica o strain longitudinale del ventricolo destro sia risultata in grado di predire la mortalità più accuratamente della FAC, diventando un importante parametro ecocardiografico in grado di individuare i pazienti con COVID-19 più a rischio. Per valutare la prevalenza e il valore prognostico dell'ipertensione polmonare e della disfunzione ventricolare destra nei pazienti ricoverati in unità di cura non intensiva, è stato condotto uno studio osservazionale su 200 pazienti, i quali sono stati sottoposti ad ecocardiogramma allo scopo di valutare l'incidenza di ipertensione

polmonare (PAPs ≥ 35 mmHg) e di disfunzione ventricolare destra (TAPSE < 17 mm o onda s' $< 9,5$ cm/s). La prevalenza di ipertensione polmonare fu del 12% e di disfunzione ventricolare destra del 14,5%. I pazienti con ipertensione polmonare erano più anziani e con più comorbidità e con segni di più severa compromissione polmonare, in termini radiologici, di laboratorio e di saturazione di ossigeno. I pazienti con disfunzione ventricolare destra invece avevano più comorbidità, ma non evidenza di una più severa patologia polmonare. Inoltre, i pazienti con ipertensione polmonare, a differenza di quelli con disfunzione ventricolare destra, erano associati ad un più elevato tasso di mortalità intra-ospedaliera e trasferimento in terapia intensiva (70).

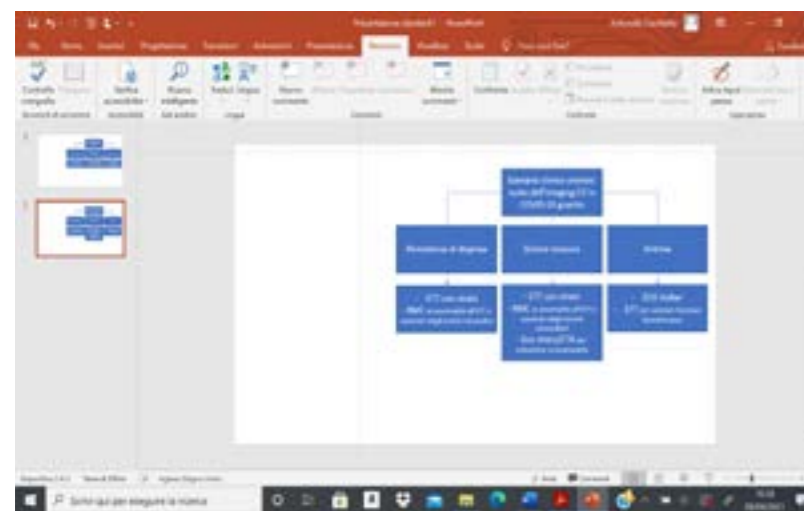
Pertanto, è imperativo per il clinico portare attenzione alla funzione del ventricolo destro nei pazienti ospedalizzati, soprattutto nei pazienti con polmonite severa, ARDS e sottoposti a ventilazione meccanica. Lo scompenso ventricolare destro va sospettato in pazienti che presentano ipossiemia refrattaria, elevati valori di troponina, BNP e segni clinici quali turgore giugulare ed edemi declivi. In questi pazienti l'ecocardiogramma e la tomografia computerizzata diventano mandatori.

CONCLUSIONI

Nei pazienti con COVID-19 è stata descritta la possibilità di compromissione cardiaca. In particolare, nella fase acuta della malattia sono stati segnalati casi di disfunzione ventricolare sinistra o destra o biventricolare, anche gravi, non necessariamente correlati ad un'origine ischemica. In genere, la disfunzione ventricolare è evidenziata utilizzando l'ecocardiografia ma la diagnosi eziologica della disfunzione non può abitualmente essere effettuata basandosi solo su questa metodica diagnostica. Il grafico sottostante vuole schematizzare il ruolo dell'imaging cardiovascolare nei due scenari, acuto e cronico, nei pazienti affetti o guariti da COVID-19, in cui elementi clinici e laboratoristici suggeriscono un coinvolgimento cardiaco (Figura 2).



A



B

Figura 2: schema rappresentativo del processo diagnostico mediante imaging cardiovascolare nel paziente con sospetto coinvolgimento in fase acuta (A) e cronica (B).

COVID E ARITMIE

1) Alberto Cipriani, Filippo Donato, Cristiano Sarais

1) Ricercatore Universitario Dipartimento Scienza Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova

Riassunto

Le risposte aritmiche in pazienti affetti da infezione SARS CoV-2 sono comuni e variegata in base all'estensione di coinvolgimento cardiaco. Diversi sono i fattori responsabili dell'insorgenza di aritmie. Un primo meccanismo è rappresentato dal danno miocardico dato dall'infezione e anche ovviamente dall'instabilità elettrica che da prevalentemente Fibrillazione Atriale, ma è anche associata al prolungamento dell'intervallo QT con conseguenti possibili aritmie ventricolari; certamente le citochine pro-infiammatorie, infatti, prolungano la durata del potenziale d'azione ventricolare modulando l'attività dei canali del calcio e del potassio. Anche l'iperattivazione del sistema simpatico sia a livello centrale (mediante l'ipotalamo), sia a livello periferico (attivando i gangli stellati), innescando aritmie potenzialmente maligne in pazienti che presentano un intervallo QT già prolungato. Infine, il rapido peggioramento della funzione renale e le anomalie elettrolitiche conseguenti possono contribuire alla genesi delle aritmie così come l'ipossia severa indotta dall'infezione.

Le aritmie cardiache costituiscono una manifestazione comune di coinvolgimento cardiovascolare nei pazienti con COVID-19. La presenza di comorbidità cardiovascolari predispone allo sviluppo di aritmie cardiache. Un'indagine globale condotta su COVID-19 e aritmie cardiache ha evidenziato che su 827 pazienti con infezione da COVID-19 che hanno sviluppato aritmie, il 69% aveva ipertensione arteriosa, il 42% diabete, il 30% scompenso cardiaco e il 24% malattia coronarica. Tra questi, l'81,8% ha sviluppato aritmie atriali, il 20,7% aritmie ventricolari e il 22,6% bradiaritmie. La presenza di aritmie, inoltre, era associata ad un incremento della morbilità e della mortalità globale. Il 40% dei pazienti con aritmia, infatti, era ricoverato in terapia intensiva e solo metà di questi è sopravvissuto ed è stato dimesso. Tra le aritmie, la fibrillazione atriale è stata quella più frequentemente riscontrata. Tale dato non sorprende considerando che la maggior parte dei pazienti ricoverati per COVID-19 erano anziani con diverse patologie cardiovascolari, la cui presenza predispone all'insorgenza di tale aritmia (71).

Diversi sono i fattori responsabili dell'insorgenza di aritmie. Un primo meccanismo è rappresentato dal danno miocardico dato dall'infezione. In uno studio retrospettivo monocentrico condotto su 187 pazienti da Wuhan in Cina è stata valutata l'associazione tra malattia cardiovascolare e danno miocardico sull'outcome dell'infezione da COVID-19. Gli autori hanno evidenziato che il 28% dei pazienti ospedalizzati sviluppava danno miocardico, testimoniato dal rialzo della troponina (TnT) durante il ricovero. L'incidenza delle aritmie maligne, definite come tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare, era del 5,6%, ma incrementava nei pazienti con danno miocardico fino a 17,3% (72).

Un secondo meccanismo responsabile è rappresentato dall'instabilità elettrica associata al prolungamento dell'intervallo QT. Questo può essere conseguenza di diversi fattori: l'ipokaliemia e/o ipomagnesemia dovuta all'infezione stessa (diarrea), o secondaria alla terapia farmacologica utilizzata (diuretici) e gli agenti farmacologici utilizzati per trattare la malattia. Tra questi, i farmaci che inibiscono il canale del potassio hERG [Il canale del potassio, o meglio i vari tipi di canali del potassio, sono proteine integrali di membrana che formano canali ionici, che consentono il passaggio dei cationi del potassio (K^+) attraverso la membrana plasmatica delle cellule], e che quindi si associano ad

una prolungata ripolarizzazione ventricolare, includono sia gli antimalarici cloroquina e idrossicloroquina, che hanno evidenziato in vitro la capacità di bloccare l'infezione incrementando il pH endosomiale richiesto dal SARS-CoV-2 per fondersi con la cellula, sia gli inibitori della proteasi lopinavir e ritonavir [*Diversi inibitori delle proteasi (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV) possono inibire la replicazione virale inattivando le proteasi 3CLpro che è un obiettivo molecolare essenziale per la replicazione dei coronavirus*]., che invece interferiscono direttamente con la replicazione virale.

All'inizio della pandemia la combinazione di idrossicloroquina e azitromicina era uno dei trattamenti più frequentemente utilizzati contro il virus, sulla base delle teoriche proprietà antivirali e dell'efficacia nel prevenire la superinfezione batterica (73). La combinazione di tali farmaci, tuttavia, è stata associata ad un significativo incremento dell'intervallo QTc (73). Questo ha destato molta preoccupazione riguardo l'insorgenza di aritmie ventricolari, in particolare di torsioni di punta. Il 40% dei pazienti che ha sviluppato tachicardie ventricolari polimorfe, infatti, era in trattamento con idrossicloroquina e presentava un significativo prolungamento del QTc. Di contro, è necessario ricordare che, sebbene il trattamento con tali farmaci possa aver contribuito all'insorgenza di aritmie ventricolari, la maggior parte di questi pazienti aveva un elevato rischio di sviluppare aritmie in conseguenza delle comorbilità cardiovascolari preesistenti e della severità della malattia. I pazienti con aritmie ventricolari, infatti, presentavano un tasso più elevato di insufficienza renale severa, ipossia e ipotensione severa al momento dell'insorgenza dell'aritmia. Un ulteriore agente responsabile dell'insorgenza di aritmie, infatti, è rappresentato dalla risposta infiammatoria caratteristica dell'infezione da COVID-19. Le citochine pro-infiammatorie, infatti, prolungano la durata del potenziale d'azione ventricolare modulando l'attività dei canali del calcio e del potassio. Inoltre, provocano un'iperattivazione del sistema simpatico sia a livello centrale (mediante l'ipotalamo), sia a livello periferico (attivando i gangli stellati), innescando aritmie potenzialmente maligne in pazienti che presentano un intervallo QT già prolungato. Infine, il rapido peggioramento della funzione renale e le anomalie elettrolitiche conseguenti possono contribuire alla genesi delle aritmie così come l'ipossia severa indotta dall'infezione.

Un dato veramente interessante è che tra i deceduti, solo il 2,4% ha registrato tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare al momento del decesso, mentre il 23,7% ha presentato un ritmo non defibrillabile, quale bradicardia, attività elettrica senza polso (PEA), o asistolia. *Tale reperto è suggestivo del fatto che l'ipossiemia severa e la severità della malattia sono i principali determinanti di arresto cardiaco in questa popolazione* (71).

COVID E RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Alberto Cipriani, Cristiano Sarais

Riassunto

La risonanza magnetica cardiaca (RMC), nell'infezione da COVID-19, è di estrema utilità nel fornire una diagnosi differenziale, in quanto può caratterizzare il tessuto miocardico e confermare la presenza, il tipo e l'estensione del danno miocardico prima ancora che questo si associ ad alterazioni della cinetica regionale.

Molti sono i dubbi riguardo l'interpretazione fisiopatologica dei processi responsabili del danno miocardico nei pazienti con infezione da COVID-19. Cercare di comprendere le ragioni dell'aumento degli indici di miocardiocitolisi è di estrema rilevanza per guidare il percorso diagnostico-terapeutico. La risonanza magnetica cardiaca (RMC), in questo contesto, è di estrema utilità nel fornire una diagnosi differenziale, in quanto può caratterizzare il tessuto miocardico e confermare la presenza, il tipo e l'estensione del danno miocardico prima ancora che questo si associ ad alterazioni della cinetica regionale. Nel danno infiammatorio, infatti, il fenomeno del *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) – assimilabile ad esito fibrotico, cicatriziale del miocardio – presenta un pattern morfologico di tipo prevalentemente focale o subepicardico, associato a segni di infiammazione omose- de visibili alle sequenze T2-pesate. Nel danno LGE coinvolge il subendocardio e può estendersi nello spessore della parete raggiungendo anche la transmuralità. Esiste poi una terza possibilità rappresentata dalla cosiddetta

Sindrome di Tako-Tsubo in cui si riscontrano anomalie funzionali tipo *apical-ballooning* in presenza di edema nei segmenti acinetici, ma senza segni di LGE. Tutti questi quadri di malattia sono stati associati a COVID-19. Uno studio multicentrico condotto in sei ospedali a Londra sui diversi pattern di danno miocardico alla RMN cardiaca nei pazienti guariti dall'infezione COVID-19 ha evidenziato che la presenza di danno miocardico, determinata da un incremento della troponina, è associata ad alterazioni alla RMC in circa la metà dei casi, con tre pattern di danno caratteristici osservati: il pattern non ischemico o miocarditico (27% dei casi), il pattern ischemico (22% dei casi) e la cicatrice non ischemica aspecifica (5% dei casi). Una duplice componente, ischemica e non ischemica, è stata osservata nel 6% dei casi. Questi differenti rilievi patologici confermano la presenza di diversi possibili fattori coinvolti nella genesi del danno miocardico, quali la miocardite, l'infarto miocardico (tipo 1 o 2) e l'ischemia miocardica.

Tra i pazienti con pattern miocarditico, l'estensione del danno miocardico era limitata a pochi segmenti cardiaci e non associata ad alterazioni della funzione biventricolare, fatto che suggerisce una prognosi benigna a lungo termine. Tra i pazienti con pattern ischemico alla RMC, la maggior parte presentava almeno un fattore di rischio per malattia cardiovascolare. È probabile che un numero consistente di questi soggetti presentasse una coronaropatia sottostante che veniva smascherata dall'infezione sistemica (infarto miocardico di tipo 2).

In conclusione, la RMC è uno strumento fondamentale nella diagnosi differenziale dei pazienti con danno miocardico da COVID-19. La caratterizzazione del tessuto miocardico permette di quantificare il danno miocardico e di chiarirne la natura eziologica. Tale differenziazione è fondamentale non solo per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici associati al danno miocardico indotto dal COVID-19, ma anche nella definizione del trattamento terapeutico più efficace.

Glossario

ARDS: sindrome da distress respiratorio acuto

AT: *acceleration time*, parametro che valuta le resistenze vascolari polmonari

BNP: Peptide Natriuretico di Tipo B, esame di laboratorio indice di scompenso cardiaco

ECMO: supporto meccanico al circolo con ossigenazione extracorporea a membrana

FAC: frazione di variazione delle aree, parametro di funzione di pompa del ventricolo destro

FE: frazione di eiezione, parametro di funzione di pompa del ventricolo sinistro

GLS: *global longitudinal strain*, parametro di funzione sistolica del ventricolo sinistro basato sullo studio della deformazione miocardica longitudinale

LV: ventricolo sinistro

NT-proBNP: frammento N terminale del BNP, esame di laboratorio indice di scompenso cardiaco

POCUS: *point-of-care ultrasound*, ecografia multiorgano mirata a risolvere uno specifico quesito clinico in condizioni di urgenza

RV: ventricolo destro

STE: *speckle tracking echo*, metodica ecocardiografica che valuta la deformazione del miocardio

TAPSE: escursione sistolica dell'anulus tricuspidalico, parametro di funzione del ventricolo destro

TDI: *tissue Doppler imaging*, parametro ecocardiografico che utilizzato per valutare la funzione ventricolare

WMSI: *wall motion score index*, parametro semi-quantitativo che valuta la funzione di pompa ventricolare sinistra

BIBLIOGRAFIA

1. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
2. Grasselli, G. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394> (2020).
3. Goyal, P. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* 382, 2372–2374 (2020).
4. McGoogan JM. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
5. Fu L, Liu X, Su Y, Ma J, Hong K. Prevalence and impact of cardiac injury on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *ClinCardiol.* 2021;44(2):276-283. doi:10.1002/clc.23540.
6. Cipriani A, Capone F, Donato F, et al. Cardiac injury and mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19): insights from a mediation analysis. *InternEmergMed.* 2021;16(2):419-427. doi:10.1007/s11739-020-02495-w.
7. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48.
8. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am CollCardiol* 2018;24:3158-76.
9. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e69-92].
10. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *EurHeart J* 2013;34:2636-48.
11. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am CollCardiol.* 2020;76(18):2043-2055. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.069.
12. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *EurHeart J* 2020;41:1861-2.
13. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J HeartFail* 2020;22:911-5.
14. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J* 2020;41:1861-2.
15. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *Intensive Care Med* 2020;45:846-8.
16. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020 Mar 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190 [Epub ahead of print]. Yuan WF, Tang X, Zhao XX. An “asymptomatic” driver with COVID-19: atypical suspected myocarditis by SARS-CoV-2. *CardiovascDiagnTher* 2020;10:242-3
17. Madjid, M., et al., Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J*, 2007. 34(1): p. 11-8.
18. Musher, D.M., M.S. Abers, and V.F. Corrales-Medina, Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2019. 380(2): p. 171-176.
19. Hottz E D, Azevedo-Quintanilha I G, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pao CRR, et al. 2020 Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood* 136 1330-41.C.
20. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395 (2020), pp. 497-506.
21. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. 2020 Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* 136 1317-29.
22. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J ThrombHaemost.* 2020;18(7):1747-1751. doi:10.1111/jth.14854.
23. Parrillo JE. Pathogenetic mechanism of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-7.
- Van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e232-68.
24. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *EurHeartJ.* 2020; 41: 3827-3835. 7.
25. Halushka MK, VanderHeide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *CardiovascPathol.* 2021; 50: 107300.
26. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, et al. Microthrombi As A Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation*. Published online January 22, 2021. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.120.051828.
27. Moderato L, Monello A, Lazzeroni D, et al. Sindrome Takotsubo in corso di polmonite da SARS-CoV-2: una possibile complicanza cardiovascolare. *G ItalCardiol* 2020;21:417-20].
28. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am CollCardiol.* 2020;76(18):2043–55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.069>.
29. Kirkpatrick JN, Mitchell C, et al. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak: Endorsed by the American College of Cardiology. *J AmSocEchocardiogr.* 2020; 33(6).
30. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(9):949–58. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa178>].
31. Mele D et al. La disfunzione ventricolare non ischemica nei pazienti con COVID-19: caratteristiche e implicazioni per l'imaging cardiaco in base alle attuali evidenze scientifiche. *G Ital Cardiol* 2020;21(10):739-749].
32. Yuan M et al. Determining which hospitalized COVID-19 patients require an urgent echocardiogram. *J AmSocEchocardiogr.* 2021 Apr 1 doi: 10.1016/j.echo.2021.03.010.
33. Goerlin E et al. Multimodality Imaging for Cardiac Evaluation in Patients with COVID-19. *Current Cardiology Reports* (2021) 23:44.
34. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.

35. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
36. 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.
37. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10.
38. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:259-60.
39. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. *JACC Basic TranslSci* 2020;5:518-36.
40. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811-8.
41. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol* 2020;311:116-21].
42. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation*.
43. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105 [Epub ahead of print].
44. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323:1612-4.
45. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.2020;21(9):949–58. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa178>.
46. Jain R, Salinas PD, et al. Comprehensive Echocardiographic Findings in Critically Ill COVID-19 Patients With or Without Prior Cardiac Disease. *J Patient Cent Res Rev*. 2021 Winter; 8(1): 68–76. Published online 2021 Jan 19. doi: 10.17294/2330-0698.1791.
47. Van den Heuvel FMA, et al. Cardiac function in relation to myocardial injury in hospitalised patients with COVID-19 *Neth Heart J*. 2020 Jul; 28(7-8): 410–417. Published online 2020 Jul 8. doi: 10.1007/s12471-020-01458-2.
48. Baycan OF, Barman HA, Atici A, Tatlisu A, Bolen F, Ergen P, et al. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;37:135–44. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01968-5>.
49. Janus SE, Hajjari J, Karnib M, Tashtish N, Al-Kindi SG, Hoit BD. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;131:134–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.053>].
50. Goerlich E, Gilotra NA, Minhas AS, Bavaro N, Hays AG, Cingolani OH. Prominent longitudinal strain reduction of basal left ventricular segments in patients with coronavirus disease-19. *J Card Fail*. 2020;27:100–4. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.09.469>.
51. Stobe S, Richter S, Seige M, Stehr S, Laufs U, Hagendorff A. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(12):1549–66. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01727-5>].
52. Jaglan A, Roemer S, Jan MF, Khandheria BK. Myocardial work index: a glimmer of hope in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.2020;22:228. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa181>.
53. Minhas AS, Gilotra NA, Goerlich E, Garibaldi B, Metkus TS, Bavaro N, et al. Abstract 15455: Prevalence of subclinical myocardial dysfunction in hospitalized patients with Covid-19 and association with in-hospital mortality. *Circulation*. 2020;142. https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl_3.15455.
54. Goerlich E, Metkus TS, Gilotra NA, Wu KC, Cingolani OH, Hays AG. Prevalence and clinical correlates of echo-estimated right and left heart filling pressures in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(10):e0227. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000227>].
55. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020;141:1903-14.
56. Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, Ghadri JR, Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J* 2020;41:1860.
57. Moderato L, Monello A, Lazzeroni D, et al. Sindrome Takotsubo in corso di polmonite da SARS-CoV-2: una possibile complicanza cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2020;21:417-20.
58. Okura H. Update of takotsubo syndrome in the era of COVID-19. *Journal of Cardiology* 77 (2021) 361–369.
59. Hegde S, et al. Characteristics and outcome of patients with COVID-19 complicated by Takotsubo cardiomyopathy: case series with literature review *Open Heart* 2020;7:e001360. doi:10.1136/openhrt-2020-001360.
60. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22:911-5.
61. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:819-24.
62. Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P, Weinmann AJ, Bhargava P, Basir MB. Cardiac tamponade secondary to COVID-19. *JACC Case Rep*. 2020;2(9):1326–30. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.009>.
63. Parsova KE, Pay L, Ofly Y, Hacıyev R, Cinier G. A rare presentation of a patient with COVID-19: cardiac tamponade. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(7):703–6. <https://doi.org/10.5543/tkda.2020.56727>.
64. Walker C, Peyko V, Farrell C, Awad-Spirtos J, Adamo M, Scrocco J. Pericardial effusion and cardiac tamponade requiring pericardial window in an otherwise healthy 30-year-old patient with COVID-19: a case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):158. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02467-w>.
65. Dalen H, Holte E, Guldal AU, Hegvik JA, Stensaeth KH, Braaten AT, et al. Acute perimyocarditis with cardiac tamponade in COVID-19 infection without respiratory disease. *BMJ Case Rep*.2020;13(8). <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236218>.
66. Himebauch AS, Yehya N, Wang Y, McGowan FX, Mercer-Rosa L. New or persistent right ventricular systolic dysfunction is associated with worse outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e121–e8. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002206>].
67. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cozzolino M, et al. Serial measurements of troponin and echocardiography in patients with moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2016;33:132-6.
68. Argulian E, Sud K, Vogel B, et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 May 15. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.010 [Epub ahead of print.

69.Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Apr 28. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014 [Epub ahead of print].

70.Pagnesi M et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart* 2020;106:1324–1331. doi:10.1136/heartjnl-2020-317355.

71.Coromilas EJ et al. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias. *CircArrhythmElectrophysiol.* 2021 Mar;14(3):e009458. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009458. Epub 2021 Feb 7. PMID: 33554620; PMCID: PMC7982128.

72.Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020.

73.P. Gautret, J.C. Lagier, P. Parola, et al., Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, *Int. J. Antimicrob. Agents* 105949 (2020).

8. LA COAGULOPATIA IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Elena Campello¹, Paolo Simioni²

¹ Ricercatore tipo A di Medicina Interna, ² Professore Ordinario di Medicina Interna

UOC Medicina Generale, UOSD Malattie Trombotiche ed Emorragiche, Centro Emofilia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedale-Università di Padova

RIASSUNTO

Sebbene la morbilità e la mortalità associate al COVID-19 siano principalmente attribuite alla sindrome da distress respiratorio acuto, il tromboembolismo venoso è riconosciuto come una delle complicanze cardiovascolari predominanti nei pazienti con COVID-19. Le tre fasi essenziali dell'emostasi (primaria, secondaria e fibrinolisi) vengono sottoposte a diverse perturbazioni in corso di infezione da COVID-19. Le perturbazioni sono tutte caratterizzate dall'insorgenza di anomalie significative in senso pro-trombotico e portano al verificarsi di un processo patogenetico definito "immuno-trombosi" o "trombo-infiammazione". I fattori scatenanti l'immuno-trombo-infiammazione associata al COVID-19, agiscono favorendo l'iperreattività piastrinica, l'ipercoagulabilità e la ipofibrinolisi (*fibrinolysis shutdown – arresto della fibrinolisi*), contribuendo così a definire il ritratto di un circolo vizioso di uno stato pro-trombotico.

Nel capitolo verranno descritte le principali alterazioni dell'emostasi provocate dall'infezione da SARS-CoV-2, che sono responsabili di una coagulopatia acquisita del tutto nuova e peculiare chiamata coagulopatia associata all'infezione da COVID-19. Verranno inoltre riassunti in questo capitolo i principali parametri di laboratorio (coagulativi e non) indispensabili per la diagnosi della coagulopatia e per la diagnosi differenziale con altre coagulopatie acquisite complesse.

INTRODUZIONE

La sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) è il nome dato al nuovo coronavirus del 2019. COVID-19 è il nome dato alla malattia associata al virus. SARS-CoV-2 è un nuovo ceppo di coronavirus che non era stato precedentemente identificato nell'uomo.

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è stata identificata per la prima volta a Wuhan, in Cina, nel dicembre del 2019 ed ha iniziato a diffondersi ad una velocità allarmante causando morbilità e mortalità diffuse. La malattia respiratoria correlata al COVID-19 ha comportato un impatto sostanziale sui ricoveri ospedalieri. Si stima che dal 5% al 20% dei pazienti infetti abbia necessità di un ricovero, e che il 5-15% di essi possa sviluppare una malattia severa che richiede un supporto in Terapia (semi)Intensiva.

Sebbene la morbilità e la mortalità associate al COVID-19 siano principalmente attribuite alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e all'insufficienza respiratoria in fase preterminale, anche le complicanze cardiovascolari, compresa l'embolia polmonare (EP), l'infarto miocardico (MI), e l'ictus ischemico, possono causare disabilità e morte in questi pazienti.

Un aumento dell'incidenza di trombosi venosa e arteriosa è stato osservato all'inizio della pandemia COVID-19 ed è stato attribuito allo stato infiammatorio sistemico, all'ipercoagulabilità correlata e all'immobilità. La **Tabella 1** mostra le più comuni complicanze trombotiche nei pazienti con COVID-19.

Tabella 1 Complicanze trombotiche più frequenti osservate nei pazienti con COVID-19.

Tromboembolismo venoso Embolia polmonare Trombosi venosa profonda Trombosi venosa da catetere
Trombosi polmonare in situ
Trombosi arteriosa Infarto miocardico acuto Ictus ischemico
Trombosi sistemica Coagulazione intravascolare disseminata (CID) Eventi arteriosi sistemici

TROMBOSI VENOSA E COVID-19

Il tromboembolismo venoso (TEV) è riconosciuto come una delle complicanze cardiovascolari predominanti nei pazienti con COVID-19. L'incidenza di TEV è più alta nei pazienti con malattia severa (ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva [ICU]) e varia dal 25%, quando si considera la trombosi con sintomi e segni evidenti (cioè edema, dolore, calore, arrossamento degli arti inferiori o superiori per trombosi venosa profonda; oppure dispnea, dolore toracico, cardiopalmo per l'embolia polmonare), al 69%, quando viene eseguita una ecografia venosa di sorveglianza, anche senza segni e sintomi. Globalmente è stato dimostrato che gli eventi trombotici venosi possono complicare fino ad un terzo dei pazienti con COVID-19, che questi eventi sono rappresentati prevalentemente da embolie polmonari, e sono associati ad una infezione virale più severa e ad un aumento della mortalità.

Microtrombosi in situ

Oltre alla classica presentazione con eventi trombotici a livello del circolo venoso degli arti inferiori o superiori o dei vasi arteriosi di grande e medio calibro del circolo polmonare, la malattia trombotica che caratterizza l'infezione da SARS-CoV-2 può interessare i vasi venosi o arteriosi più periferici di piccolo calibro. Infatti, studi post-mortem (su autopsie) mostrano frequentemente nei pazienti affetti da COVID-19 la presenza di una trombosi micro-vascolare polmonare e multiorgano. Questa microtrombosi è stata descritta nelle arterie polmonari in circa l'80% (8 su 10) dei pazienti sottoposti ad autopsia, accompagnata dall'evidenza di trombi di fibrina nei vasi del testicolo (2 su 2; 100%), reni (6 su 8; 75%), pelle (3 su 10; 30%), cuore (2 su 10; 20%) e milza (1 su 5; 20%). Il grado di organizzazione del materiale trombotico che riempiva il lume dei vasi era suggestivo per una trombosi in situ piuttosto che per una embolizzazione dai vasi periferici. L'elevata prevalenza di microtrombosi in situ è verosimilmente dovuta ad un danno endoteliale diretto da infezione virale.

Coagulazione intravascolare disseminata

In uno dei primi studi pubblicati da parte dei Colleghi di Wuhan su 183 pazienti con COVID-19, gli autori hanno riferito che 15 dei 21 pazienti (71%) con COVID-19 non sopravvissuti avevano una coagulopatia acquisita che soddisfaceva i criteri per la Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID) (secondo la Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi -ISTH), mentre solo 1 su 162 (0,6%) dei sopravvissuti mostravano un quadro di CID. A livello di laboratorio, questi pazienti presentavano valori aumentati di D-dimero e dei prodotti di degradazione del fibrinogeno e della fibrina (FDP), e prolungamento del tempo di protrombina (PT). Questo ha portato erroneamente ad associare la CID con il COVID-19. Tuttavia, sebbene i malati di COVID-19 possano presentare alcuni parametri coagulativi simili alla CID, la coagulopatia che caratterizza il COVID-19 è un'entità distinta, sia nella presentazione clinica che nei parametri di laboratorio. Ricordiamo che la CID acuta è una malattia dell'urgenza dell'emostasi ed è causata da una inappropriata ed esagerata produzione di trom-

bina con conseguente consumo di fattori procoagulanti e piastrine e quindi da una manifestazione clinica di sanguinamento anche abbondante; invece, la coagulopatia da COVID-19 è caratterizzata principalmente da trombosi, con complicazioni emorragiche minime. Bisogna però menzionare il fatto che nelle fasi più avanzate dell'infezione da SARS-CoV-2 severa sopraggiungono numerose complicanze, tra cui la sepsi e lo shock settico che peggiorano il quadro clinico sistemico e portano ad un'ulteriore attivazione e conseguente consumo delle piastrine e dei fattori della coagulazione, con sviluppo di una franca CID, assieme ad una insufficienza multiorgano. Queste complicanze caratterizzano le fasi terminali della malattia severa.

TROMBOSI ARTERIOSA E COVID-19

L'ictus ischemico e l'infarto miocardico sono stati osservati in pazienti con COVID-19. Tuttavia, si può concludere che le complicanze trombotiche arteriose (ictus ischemico e sindrome coronarica acuta) sono eventi piuttosto rari in corso di COVID-19. È bene notare però, che i pazienti con ictus ischemico e COVID-19 hanno dimostrato una mortalità più elevata rispetto ai pazienti con ictus ischemico ma senza infezione virale.

COAGULOPATIA ASSOCIATA A COVID-19

Le tre fasi essenziali dell'emostasi (primaria, secondaria e fibrinolisi) vengono sottoposte a diverse perturbazioni in corso di COVID-19. Le perturbazioni sono tutte caratterizzate dall'insorgenza di anomalie significative in senso pro-trombotico e portano al verificarsi di un processo patogenetico definito "immuno-trombosi" o "trombo-infiammazione". I fattori scatenanti l'immuno-trombo-infiammazione associata al COVID-19 coesistono nell'infezione da SARS-CoV-2 e agiscono favorendo l'iperreattività piastrinica, l'ipercoagulabilità e l'ipofibrinolisi, contribuendo così a definire il ritratto di un circolo vizioso di ipercoagulabilità (**Figura 1, Tabella 2**).

Figura 1

**Figura 1** Meccanismi di ipercoagulabilità in COVID-19.

vWF: fattore di von Willebrand; PAI-1: inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1; NETs: neutrophils extracellular traps.

Tabella 2 Riassunto dei principali fattori dell'emostasi primaria, dell'emostasi secondaria e della fibrinolisi coinvolti nella coagulopatia da COVID-19.

Fase	Cellula/proteina	Funzione fisiologica	Alterazioni in corso di COVID-19
Emostasi primaria	Cellule endoteliali	Anticoagulante	Danno endoteliale ed esposizione del sotto-endotelio
	Piastrine	Trombo piastrinico	Aumento dell'adesione all'endotelio, aumento dell'attivazione e aggregazioni piastrinica

	vWF	Favorire aggregazione piastrinica	Aumentato con conseguente aumento dell'aggregazione piastrinica
	ADAMTS-13	Regola le dimensioni dei multimeri di vWF circolanti	Diminuito con conseguente aumento dei multimeri vWF e dell'aggregazione piastrinica
Emostasi secondaria		Fattori procoagulanti	Aumentati con conseguente ipercoagulabilità
Via estrinseca	Fattore Tissutale FVII		
Via intrinseca	FXII FXI		
Via comune	FXI FVIII FX FV FII Fibrinogeno		
Fibrinolisi	t-PA	Attiva la fibrinolisi	Ridotto con conseguente ipofibrinolisi
	PAI-1	Inibisce la fibrinolisi	Aumentato con conseguente ipofibrinolisi

vWF: Fattore di von Willebrand; F: fattore; ADAMTS-13: **a** disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member **13**; PAI-1: inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1; tPA: attivatore tissutale del plasminogeno

Alterazioni dell'emostasi primaria

In primo luogo, la sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) può innescare una disfunzione endoteliale. Diverse linee di evidenza concorrono a confermare che la lesione e la disfunzione endoteliale sono eventi comuni nei pazienti con COVID-19. In primo luogo, utilizzando il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (recettore ACE2), che è espresso sulla superficie di molte cellule, SARS-CoV-2 entra nelle cellule endoteliali e può compromettere le loro proprietà antitrombotiche intrinseche. È stato dimostrato che questo processo si verifica nei polmoni come sede primaria dell'infezione virale, ma può successivamente diffondersi e coinvolgere l'endotelio di molti altri organi e tessuti. La lesione endoteliale è quindi rapidamente seguita da una serie di eventi che portano all'attivazione piastrinica, all'adesione alla matrice sub-endoteliale, all'aggregazione piastrinica, fino alla generazione finale di un tappo piastrinico, come pure alla produzione e rilascio del fattore di von Willebrand [vWF]. L'attivazione piastrinica con conseguente generazione e rilascio nel flusso sanguigno di una vasta gamma di citochine e mediatori dell'infiammazione contribuisce poi ad un ulteriore peggioramento del danno endoteliale, sia direttamente (diminuendo la disponibilità di ossido nitrico [NO] e rilasciando radicali liberi) che indirettamente (potenziando l'interazione leucociti-endotelio, promuovendo la migrazione delle cellule infiammatorie).

Alterazioni dell'emostasi secondaria

La disfunzione endoteliale e l'attivazione dei periciti costituiscono la causa principale dell'innescare della coagulazione da COVID-19 attraverso il rilascio consistente del Fattore Tissutale [TF], sia a livello del circolo polmonare, sia di altri organi e tessuti, determinando quindi l'attivazione della via estrinseca. L'esposizione e il rilascio di TF possono verificarsi anche da parte di macrofagi/monociti. L'attivazione dei macrofagi può essere determinata dall'interazione diretta con SARS-CoV-2 oppure come conseguenza di una reazione pro-infiammatoria esagerata (nota anche come “*tempesta citochinica*”), comune nelle forme gravi/critiche di COVID-19, caratterizzata da valori estremamente elevati di interleuchine (IL-6, IL-8, IL-12). L'attivazione dei neutrofilo è un altro meccanismo essenziale alla base della comune osservazione di uno stato protrombotico nei pazienti con COVID-19. I neutrofilo possono essere colonizzati da SARS-CoV-2 o essere attivati da cellule endoteliali, piastrine e monociti/macrofagi e sono quindi in grado di produrre *Neutrophil Extracellular Traps* [NETs, cioè filamenti di materiale nucleare], che possono attivare direttamente la via intrinseca della coagulazione. Del tutto nuovo il ruolo dei periciti che, in seguito alla infezione virale, proliferano creando un “manicotto” attorno al lume vasale e sono in grado di produrre grandi quantità di TF.

In aggiunta, questa condizione pro-infiammatoria severa è associata ad un notevole aumento dei livelli circolanti di molte proteine della fase acuta, tra cui il fibrinogeno, il vWF e il FVIII, che possono quindi contribuire ad amplificare lo stato pro-trombotico.

Infine, l'immobilizzazione prolungata e la stasi venosa, come conseguenze della lunga degenza dei pazienti con COVID-19 con insufficienza respiratoria e disfunzione multiorgano, sono fattori aggiuntivi che contribuiscono allo sviluppo di una trombosi in corso di infezione da COVID-19. [in questo ambito si concretizza la presenza della triade di Virchow, il quale che ha definito la triade di condizioni che descrivono le grandi categorie di fattori che si ritiene contribuiscano all'innescare di un fenomeno trombotico, ovvero

- L' Ipercoagulabilità.
- Le Variazioni emodinamiche (stasi, turbolenza).
- Le Lesioni/disfunzioni endoteliali.

Alterazioni della fibrinolisi

L'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 [PAI-1], il principale inibitore della via fibrinolitica, è ampiamente contenuto nelle cellule endoteliali, nei megacariociti, e nelle piastrine circolanti. È quindi ragionevole sospettare che il danno e la disfunzione endoteliale che si sviluppano negli stadi avanzati di COVID-19 siano associati a un aumento del rilascio endoteliale di PAI-1, nonché al rilascio dalle piastrine dopo l'attivazione. Dall'altro lato, è probabile che elevati livelli di **bradichinina** a causa della risposta infiammatoria al virus, possano indurre il rilascio di un attivatore tissutale del plasminogeno [tPA] dall'endotelio. Tuttavia, questo rilascio sembra insignificante rispetto all'aumento di PAI-1 e al consumo da fibrinolisi endogena. Inizialmente, c'è un **sufficiente equilibrio** tra tPA/PAI-1 che consente un'adeguata attivazione della fibrinolisi. Tuttavia, con il progredire della malattia, il consumo di plasminogeno, insieme all'aumento del PAI-1 causato dall'infiammazione e all'esaurimento del tPA, portano ad uno stato di ipofibrinolisi. Tale fenomeno denominato “*fibrinolysis-shutdown*” è ben **evidenziabile nei tracciati tromboelastografici** dei pazienti con COVID-19 severo.

Pertanto, si capisce come i fattori causali della trombo-infiammazione indotta dal SARS-CoV-2 siano profondamente coinvolti nella patogenesi della coagulopatia intravascolare polmonare (microtrombosi in situ) osservata durante la malattia da COVID-19. Comprensibilmente, dal momento che l'infiammazione si amplifica e si propaga al di fuori del tessuto polmonare come conseguenza della colonizzazione di SARS-CoV-2 in altri organi in cui ACE2 è fortemente espresso - come cuore, reni, intestino, fegato, testicolo, tessuto adiposo e sistema nervoso centrale - anche la coagulopatia progredisce sistematicamente, con lo sviluppo di una trombosi d'organo a distanza, fino allo sviluppo di una CID, che può verificarsi in alcuni pazienti con COVID-19 in stadio avanzato, come menzionato sopra.

DIAGNOSI DELLA COAGULOPATIA ASSOCIATA A COVID-19

I parametri di laboratorio, già dalle prime fasi della malattia, suggeriscono fortemente la presenza di una coagulopatia caratteristica, coerente con gli esiti clinici di tipo trombotico. Varie meta-analisi sui valori di laboratorio misurati in pazienti con COVID-19 al momento del ricovero, hanno rilevato:

- Un aumento del D-dimero
- Una riduzione della conta piastrinica
- Un aumento del fibrinogeno
- Un lieve allungamento del PT

Le alterazioni di questi parametri possono essere considerate tipiche della coagulopatia associata a COVID-19 (**Tabella 3**).

Il D-dimero elevato che si evidenzia precocemente all'inizio della malattia da COVID-19 riflette la presenza di un'iniziale fibrinolisi locale, dovuta all'infiammazione polmonare con attivazione locale delle piastrine e della coagulazione. La riduzione della conta piastrinica è ancora dovuta all'attivazione, adesione ed aggregazione piastrinica inizialmente locale e poi sistemica.

In questo contesto è **degno di nota** il fatto che la presenza di trombocitopenia e un aumento del D-dimero circolante, in aggiunta all'eventuale presenza anche di co-morbilità, ad una possibile predisposizione genetica o alla contemporanea presenza di co-fattori ambientali sono associati ad un andamento più sfavorevole, ovvero ad una malattia con un decorso più grave e mortale.

Tabella 3 Parametri di laboratorio tipici della coagulopatia associata a COVID-19.

Parametro	Andamento
Tempo di protrombina	N/↑
Conta piastrinica	N/↓
D-dimero	↑↑/↑↑
Fibrinogeno	↑/↑↑
Fattore di von Willebrand	↑↑
Fattore VIII	↑↑
PAI-1/tPA	↑
Lattato deidrogenasi (LDH)	↑
Ferritina	↑↑
Interleuchina 6 (IL-6)	↑

PAI-1: inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1; tPA: attivatore tissutale del plasminogeno.

Ipercoagulabilità

Come anticipato in precedenza, durante la malattia si verifica inoltre un aumento dei livelli di proteine come il fibrinogeno, il FVIII e il vWF (proteine di fase acuta) determinato dall'aumento delle citochine pro-infiammatorie (soprattutto interleuchina (IL-6). I livelli di fibrinogeno sono infatti proporzionali ai livelli di IL-6.

Nei pazienti con coagulopatia da COVID-19 si è visto che il fibrinogeno non solo è aumentato, ma mediante test globali di coagulazione come la trombo-elastometria, è stata documentata anche una maggior attività di polimerizzazione della fibrina che determina un incremento della consistenza del coagulo nei pazienti gravi ricoverati in ICU. Questo indica che l'ipercoagulabilità è dovuta non solo all'aumento dei livelli, ma anche ad una aumentata attività pro-coagulante del fibrinogeno.

Ipofibrinolisi

Nei pazienti con COVID-19 si evidenzia un significativo squilibrio tra i fattori della fibrinolisi (alti livelli di PAI-1 e bassi livelli di t-PA). Inoltre, nei pazienti con COVID-19 severo è stato verificato mediante tromboelastografia che nel 50% dei casi si ha una mancanza totale di lisi del coagulo a 30 minuti dall'inizio del test. Questa ipofibrinolisi favorisce l'attivazione di un ulteriore meccanismo di ipercoagulabilità che caratterizza questa coagulopatia ed è noto con il termine di "fibrinolysis-shutdown" (**Figura 2**).

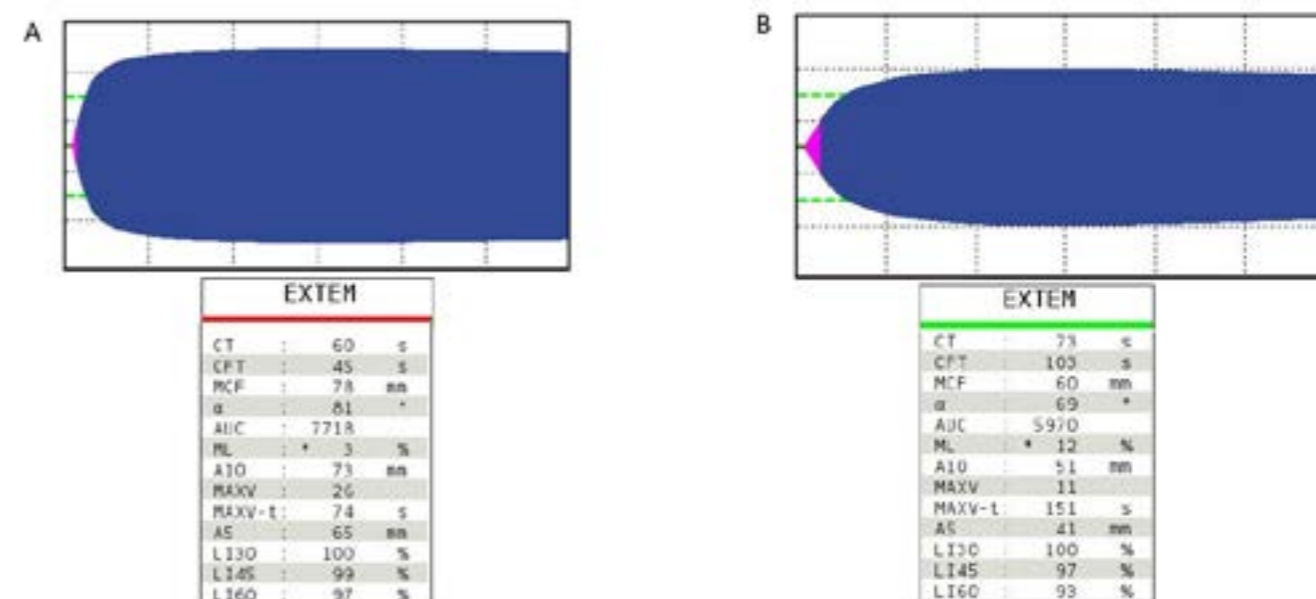


Figura 2 Esempio di "fibrinolysis-shutdown" evidenziato da tromboelastometria.

A. Tracciato e parametri tromboelastometrici di un paziente ricoverato per COVID-19 (test EXTEM).

B. Tracciato e parametri tromboelastometrici di un soggetto sano (test EXTEM).

Si vedano in particolare i parametri di fibrinolisi: ML (*Maximum Lysis*) che rappresenta la % di fibrinolisi massima rilevata durante il test e LI60 (*Clot Lysis Index a 60 min*) che descrive la riduzione percentuale del coagulo 60 minuti dopo l'inizio del test. Si noti come il profilo EXTEM A (paziente COVID-19) abbia una % globale di lisi del coagulo più bassa (ML 3%) ed una minore riduzione dell'ampiezza del coagulo dopo 60 minuti (LI60 97%) rispetto al profilo B (soggetto sano) che mostra ML 12% e LI60 93%.

Diagnosi differenziale con CID

Sebbene alcune caratteristiche della coagulopatia associata al COVID-19 siano apparentemente simili a quelle della CID, come l'aumento del D-dimero e la ridotta conta piastrinica, una distinzione tra queste due entità deve essere fatta (come anticipato sopra). In primo luogo, nei pazienti con COVID-19 la trombocitopenia, tranne in rari casi, non è mai così severa come nei casi di CID conclamata. L'aumento del D-dimero può viceversa raggiungere livelli più elevati nel COVID-19 rispetto alla CID e persistere tale più a lungo nel tempo. In secondo luogo, il fibrinogeno è quasi invariabilmente aumentato nei pazienti con COVID-19, il che contrasta con la presenza di una coagulopatia da consumo dei fattori pro-coagulanti come si vede nella CID (**Tabella 4**). Vi sono tuttavia casi di COVID-19 ad evoluzione soprattutto infausta, dove può instaurarsi una coagulopatia indistinguibile dalla CID.

Tabella 4 Diagnosi differenziale tra coagulopatia associata a COVID-19, CID e microangiopatia trombotica.

Parametro	Coagulopatia COVID-19	CID	Microangiopatia trombotica
Evento trombotico	Microtrombosi/TEV	Microtrombosi	Microtrombosi/trombosi arteriosa e venosa
PT/aPTT	N/↑	↑/↑↑	N
Conta piastrinica	N/↓	↓/↓↓	↓
D-dimero	↑↑	↑/↑↑	N/↑
Fibrinogeno	↑↑	↓/↓↓	N
Antitrombina/proteina C	N	↓↓	N
vWF	↑↑	N	N/↑
Citochine pro-infiammatorie (IL-6)	↑↑	↑	N

TEV: tromboembolismo venoso; PT: tempo di protrombina; PTT: tempo di tromboplastina parziale attivato; CID: coagulazione intravascolare disseminata; vWF: fattore di von Willebrand; IL: interleuchina.

Diagnosi differenziale con microangiopatia trombotica

Oltre che con la CID, la coagulopatia associata al COVID-19 condivide alcune caratteristiche con la microangiopatia trombotica, in particolare la presenza di valori elevati di lattato deidrogenasi (LDH) e di ferritina. È stato riscontrato che i livelli di LDH sono associati ad una maggiore probabilità di progressione a COVID-19 grave o fatale. Come già detto, è stato documentato un aumento significativo del vWF in pazienti con COVID-19. Si può sospettare che gli alti livelli di vWF, possano essere messi in relazione ad una carenza di ADAMTS13 (metalloproteasi responsabile del clivaggio del vWF) [L'enzima ADAMTS13 è una proteasi plasmatica che scinde il fattore di von Willebrand in parti più piccole, e quindi elimina i multimeri insolitamente grandi del fattore di von Willebrand che, altrimenti, si accumulano sulle cellule endoteliali, dove possono causare trombi piastrinici. Di solito, l'attività di ADAMTS13 dev'essere <10% del normale perché la malattia si manifesti. Altri fattori protrombotici possono anche dover essere presenti]. Poiché l'ADAMTS13 scinde i multimeri del vWF ultra-grandi, l'esaurimento graduale di questo enzima può portare ad una maggiore interazione tra le piastrine e l'endotelio a causa della persistente attività dei multimeri con un conseguente fenomeno di aggregazione spontanea delle piastrine e l'attivazione della coagulazione nei piccoli vasi sanguigni simile a quanto avviene nella microangiopatia trombotica (**Tabella 4**).

TERAPIA DELLA COAGULOPATIA ASSOCIATA A COVID-19

Le conoscenze fisiopatologiche ed i dati epidemiologici iniziali, che hanno mostrato una alta incidenza di complicanze trombotiche in almeno un terzo dei pazienti con COVID-19, hanno portato presto alla consapevolezza della necessità di utilizzare l'eparina in questi pazienti. Ad oggi l'uso di eparina a basso peso molecolare a dosaggio di profilassi antitrombotica è raccomandato in tutti i protocolli di terapia in corso di infezione da SARS-CoV-2 sia lieve che severa. Molteplici studi multicentrici randomizzati controllati sono attualmente in corso e stanno valutando diversi regimi di terapia antitrombotica in pazienti con COVID-19. Questi protocolli includono agenti anti-piastrinici, farmaci anticoagulanti, agenti fibrinolitici o combinazioni di questi farmaci. In questi studi si stanno anche mettendo a confronto diversi dosaggi di terapia anticoagulante, anche in relazione alla severità dell'infezione. In particolare, terapie meno intense, come agenti anti-piastrinici, anticoagulanti orali ed eparina a basso peso molecolare a dose profilattica standard, sono tipicamente studiate in ambito ambulatoriale o ospedaliero a bassa gravità. Dall'altro lato, terapie più intense, come dosi intermedie o addirittura terapeutiche di farmaci anticoagulanti, o finanche la terapia fibrinolitica, sono allo studio su pazienti con malattia COVID-19 severa.

BIBLIOGRAFIA

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus Disease 2019-Associated Coagulopathy. *Mayo Clin Proc* 2021;96(1):203-217
2. Nishiga M, Wang DW, Han Y et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *NatRevCardiol* 2020; 17: 543–558
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost* 2020;18(4):844-847
4. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *ThrombHaemost* 2020;120(6):998-1000
5. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* 2021;5(3):872-888

AUTOVALUTAZIONE

1. I parametri coagulativi che caratterizzano la coagulopatia associata a COVID-19 sono:
 - a) PT, PTT, fattore di von Willebrand
 - b) PT, D-dimero, fibrinogeno, conta piastrinica
 - c) Conta piastrinica e fattore VIII
 - d) Fibrinogeno e fattore di von Willebrand
2. Le manifestazioni trombotiche tipiche dell'infezione da SARS-CoV-2 sono:
 - a) Embolia polmonare, trombosi venosa profonda e microtrombosi vasale
 - b) Embolia polmonare, infarto del miocardio e stroke
 - c) Embolia polmonare e CID
 - d) CID e microtrombosi vasale
3. Con quale delle seguenti coagulopatie la coagulopatia associata a COVID-19 entra in diagnosi differenziale:
 - a) Malattia di Bernard-Soulier
 - b) CID e microangiopatia trombotica
 - c) Malattia di von Willebrand
 - d) Emofilia A acquisita

Risposte esatte: 1/b – 2/a – 3/b

9. LA RISPOSTA IMMUNITARIA NELL'INFEZIONE DA VIRUS SARS-CoV-2

Giuseppe Luzi

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica - Malattie Infettive - Oncologia

già Professore Associato di Medicina Interna – “Sapienza” Università di Roma

Premessa

I primi dati sul significato di *immunità* risalgono allo storico Tucidide che descrisse la peste di Atene nel 430 a.C., durante la guerra del Peloponneso: l'osservazione riguardava gli individui che, avendo superato l'infezione, potevano aiutare gli altri senza contrarre il patogeno una seconda volta. Una sorta di vaccinazione contro il vaiolo è descritta in Cina, attorno al quinto secolo d.C. Quale circostanza poteva spiegare l'immunità? Saltiamo qualche secolo e arriviamo alla *teoria della selezione clonale*, che rappresentò un grande contributo al salto di qualità e un prodotto di un entusiasmante impegno intellettuale. Niels Jerne, David Talmadge, and F Macfarlane Burnet consentirono infatti un salto fondamentale nello studio della risposta immunitaria. In particolare, la teoria della selezione clonale, fu postulata da Frank Macfarlane Burnet nel 1957, e consente di spiegare attraverso quali meccanismi il sistema immunitario reagisce con linfociti T e B specifici per la distruzione dei patogeni. La teoria della selezione clonale è anche in grado di spiegare il fenomeno della memoria immunitaria. I punti essenziali stabiliscono che ogni cellula linfocitaria reca un solo recettore con unica specificità sul bersaglio, una cellula può essere attivata quando il recettore che possiede viene agganciato dall'antigene/immunogeno che “lo seleziona”, le cellule che si generano dal linfocita attivato hanno recettori dello stesso tipo della cellula “madre” originariamente agganciata dall'antigene. Durante lo sviluppo dell'organismo un sistema predefinito di protezione consente di eliminare i linfociti che riconoscono molecole “self” per evitare fenomeni di autoimmunità, come si verifica in alcune malattie.

Noi distinguiamo un'immunità *innata* derivata da caratteristiche genetiche che si attiva indipendentemente da una precedente interazione con microrganismi estranei. È, in sintesi, una prima linea di difesa. Non fornisce una risposta specificamente orientata sul bersaglio. Alcune cellule, strutture di barriera e varie molecole antimicrobiche sintetizzate dall'organismo, completano il ruolo della risposta innata. L'immunità *adattativa* scatta dopo l'esposizione al sistema linfocitario degli antigeni. È una risposta dotata di memoria e in grado di discriminare la sua azione distinguendo il giusto bersaglio da quelli “self”.

Una risposta adattativa può essere “migliorata” nel corso del tempo con ripetute stimolazioni. In generale la risposta a un secondo stimolo dello stesso antigene/immunogeno si manifesta più rapidamente della prima, è più “potente” e selettiva. Ed è in grado di neutralizzare il patogeno e/o eliminarlo definitivamente. Le conoscenze acquisite e ulteriormente evolute fino ai nostri giorni, hanno in gran parte cambiato il concetto “clinico” di malattia infettiva: questa infatti era in un passato anche recente riferita in maggior misura all'elemento causale più che alla risposta nei suoi confronti.

Certamente una malattia infettiva è una malattia determinata da agenti patogeni che entrano in contatto con un individuo. Gli agenti causali possono essere virus, batteri, funghi o miceti, elminti, muffe e protozoi, ma la malattia clinicamente manifesta nel suo decorso naturale è il risultato della *complessa interazione tra il sistema immunitario e il patogeno*.

La pandemia da COVID-19 è un'emergenza globale legata alla comparsa di un nuovo virus (SARS-CoV-2). In poco tempo questo patogeno ha provocato una pandemia che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha descritto con tre caratteristiche specifiche: 1) si è diffusa rapidamente in tutto il mondo ed è stata in grado di sovraccaricare i sistemi sanitari anche delle nazioni economicamente più forti; 2) il 20% dei casi circa ha un andamento clinicamente grave o critico, con una letalità calcolata attorno 3% e più elevata in gruppi di popolazione con età più avanzata e/o affetti da co-morbilità [soggetti fragili]; 3) ha in breve tempo determinato un

grave impatto sociale, economico, e di organizzazione sanitaria con implicazioni sul comportamento individuale adottate per controllare la trasmissione del virus.

Per un'adeguata risposta all'interazione tra SARS-CoV-2 e organismo, sia ai fini di una comprensione della realtà biologica sia per adozione di opportuni interventi di prevenzione e terapia, è necessario acquisire una migliore conoscenza sul ruolo della risposta immunitaria nelle diverse fasi dell'interazione con il virus, dopo il suo ingresso nell'organismo contagiato.

Il testo si prefigge un aggiornamento sul tema SARS-CoV-2/risposta immunitaria, con la premessa che alcuni dei dati acquisiti potrebbero essere parzialmente o totalmente cambiati nel corso degli eventi in atto, alla luce della pandemia in corso che non è ancora sotto adeguato controllo, seguendo il principio...*from bench to bedside e... from bedside to bench* [...dal laboratorio al letto del malato e....dal letto del malato al laboratorio].

INTRODUZIONE

I coronavirus (CoV) sono virus a RNA (sottofamiglia Orthoronavirinae, famiglia Coronaviridae, sottordine Coronovirineae, ordine *Nidovirales*) in grado di causare diverse malattie nella specie umana. In generale si tratta d'infezioni del tratto respiratorio superiore e del tratto gastrointestinale. L'evoluzione clinica delle infezioni da CoV è molto variabile: sono responsabili sia di numerose sindromi da raffreddamento ad evoluzione favorevole sia di sindromi respiratorie gravi. Tra le forme respiratorie gravi, prima del 2019, erano note la SARS (sindrome respiratoria acuta grave, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) e la MERS (sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East Respiratory Syndrome*) [1] La SARS è stata descritta per la prima volta in Cina nel 2002. L'epidemia ha provocato nel biennio 2002-2003 8.098 casi accertati in 26 Paesi, con 774 decessi (letalità stimata del 10%). La MERS si è originata nel 2012 in Arabia Saudita, dove ha registrato il massimo numero di casi. La letalità stimata è superiore al 30% [2]. Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi hanno riferito che nella città di Wuhan (Cina centro-orientale) si era sviluppato un focolaio epidemico di casi di polmonite atipica a eziologia non conosciuta [3]. Il 9 gennaio 2020 il Center for Disease Control cinese ha comunicato formalmente l'identificazione dell'agente causale della nuova malattia: SARS-CoV-2. Nel febbraio 2020, dopo il sequenziamento del virus, è stata confermata la trasmissione interumana del patogeno.

I primi quattro coronavirus sono stati identificati a partire dagli anni Sessanta del XX secolo. Gli altri tre, causa di rilevanti implicazioni cliniche, all'inizio del terzo millennio. Le modalità di trasmissione interumana dei coronavirus si attuano attraverso la via aerea, quella salivare e con l'aerosol delle secrezioni delle vie aeree superiori veicolati da tosse e/o starnuti, per contatto diretto ravvicinato, mediante la stretta di mano e il contatto con le mani contaminate delle mucose di bocca, naso e occhi, ed infine per via oro-fecale.

COMPRENDERE LA PANDEMIA ATTRAVERSO IL SISTEMA IMMUNITARIO

Struttura di SARS-CoV-2. La SARS-CoV-2 ha un diametro di circa 125 nanometri e contiene all'interno un genoma costituito da RNA. L'RNA del virus (30 chilobasi) [una chilobase corrisponde a mille paia di basi di una sequenza di DNA] è piuttosto lungo, ed possiede un singolo filamento a polarità positiva. Questo aspetto è importante perché la molecola di RNA può essere “tradotta” in modo diretto, e l'“informazione” diventa immediatamente operativa dopo l'avvenuto inserimento all'interno della cellula bersaglio. Una nucleoproteina è legata all'RNA. Sulla superficie del virus si trova una particolare proteina chiamata “spike”, sorta di chiave, che è in grado di penetrare sulla superficie delle cellule del sistema respiratorio, dove la serratura è rappresentata dal recettore noto come ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme*). Una volta legato al recettore ACE2, il virus è in grado di penetrare dentro la cellula che “assorbe” la particella virale. Come avviene nelle infezioni virali la particella, penetrata nella cellula infettata, comincia il suo ciclo. Il virus deve pertanto utilizzare le strutture della cellula ospite per potersi replicare. Il risultato è noto: la cellula libera le particelle virali che si sono formate e viene distrutta. Le nuove particelle di SARS-CoV-2 si diffondono e andranno a infettare nuove cellule ospiti. In questa fase la diffusione del virus al di fuori dell'organismo originariamente colpito rappresenta il momento del contagio tra gli

individui (è l’inizio dell’epidemia che evolverà, come per SARS-CoV-2, in un quadro pandemico). *Il coronavirus deve essere controllato con molta attenzione perché si trasmette da persona a persona sia in fase di incubazione asintomatica, sia in fase di malattia conclamata.* Una descrizione più dettagliata di SARS-CoV-2 include quattro proteine strutturali: la proteina S (*spike*), la E (involucro), l’M (membrana) e l’N (nucleocapside). Il genoma virale-RNA è contenuto nella proteina N. Il capsido virale è formato da S, E ed M. La proteina S permette al virus di attaccarsi alla membrana di una cellula ospite [4, 5]. Grazie alla proteina spike SARS-CoV-2 ha acquisito una notevole affinità per i recettori dell’enzima 2 di conversione dell’angiotensina (ACE2) [6]. ACE2 è un enzima di superficie che si trova sulle membrane delle cellule dei polmoni, delle arterie, del cuore, dei reni e dell’intestino. ACE2 contrasta l’attività dell’enzima di conversione dell’angiotensina riducendo la quantità di angiotensina II e aumentando l’angiotensina.

L’interazione tra SARS-CoV-2 e la cellula bersaglio

Differenziandosi, per esempio, dal “classico” virus dell’influenza, SARS-CoV-2 tende a colpire in profondità (i suoi recettori sono negli alveoli polmonari, ma sono anche ubiquitari e dislocati nel sistema nervoso centrale, nei reni, nel fegato, nell’intestino e negli endoteli). La presenza del virus attiva la risposta immunitaria [r.i.]: la r.i. si espleta attraverso le funzioni dell’immunità innata e di quella adattativa. La risposta innata attua le difese iniziali contro i patogeni. Alcuni dei meccanismi sono le barriere mucose e quelle epiteliali, alle quali si associano le cellule fagocitarie, le *natural killer*, i linfociti della risposta innata, le molecole del complemento. La risposta adattativa si sviluppa più tardivamente rispetto a quella innata: le cellule della r.i. adattativa sono i linfociti B e T e i loro prodotti. Il virus di COVID-19 assume un particolare carattere di virulenza in relazione ad alcuni geni che sono in grado di antagonizzare l’azione della r.i. innata [7, 8]. Quindi per avere un quadro sufficientemente corretto dell’interazione tra SARS-CoV-2/bersagli dell’organismo e cellule della r.i. è opportuno utilizzare il significato di sistema complesso. Definire un sistema è facile: un insieme di elementi strutturato dalle proprietà specifiche degli elementi stessi che lo compongono e che lo contraddistinguono come unità. Nei sistemi *complessi* si devono considerare le interazioni tra le singole componenti che definiscono la struttura d’insieme: le interazioni sono in grado di provocare *cambiamenti* nella risposta finale rispetto ad un input iniziale. In buona sostanza le componenti tendono a modificarsi in modo plastico quando si genera un’informazione proveniente dall’ambiente esterno o da sollecitazioni interne. È noto che questi sistemi reagiscono anche verso minime variazioni ambientali. Nel comportamento di un sistema complesso esiste una sostanziale quota di imprevedibilità. Entro certi limiti il comportamento è prevedibile secondo parametri probabilistici. Nella realtà esistono vari sistemi complessi: sono ben noti il sistema metereologico, quello delle economie, e quello biologico. Un sistema complesso può essere analizzato solo considerando la sua globalità strutturale e le interazioni fra le singole componenti. Utilizzando questo approccio nello studio della risposta immunitaria si può comprendere meglio il comportamento del sistema immunitario quale risultante delle diverse relazioni fra le parti che lo compongono. Approccio particolarmente utile nello studio della risposta immunitaria a SARS-CoV-2.

La risposta immunitaria nella storia naturale dell’infezione da SARS-CoV-2

L’evoluzione clinica dell’infezione da SARS-CoV-2 è variabile nei diversi individui colpiti. Alcune persone restano asintomatiche, altre hanno forme moderate con febbre e tosse, un terzo gruppo evolve con rischio alto di complicazioni fino alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Come per ogni malattia infettiva la risultante clinica dipende dall’interazione del sistema immunitario fra ospite e patogeno. In linea generale la r.i. ha un primo tempo rapido, con produzione di citochine infiammatorie (r.i. innata) al quale segue la risposta adattativa che porta all’attivazione dei linfociti T e B (produzione anticorpale e di linfociti T attivati). In particolare, la produzione di anticorpi è resa possibile dai linfociti B, mentre i linfociti T svolgono varie funzioni di riconoscimento e modulazione. Nell’infezione da SARS-CoV-2 si è osservato come l’attivazione della r.i. possa essere disregolata, con gravi conseguenze che causano ARDS o altri danni sistemici [9]. *L’attenzione degli studi si è concentrata, in particolare, sullo stato di iperattività infiammatoria presente nei pazienti più gravi, dipendente dalla presenza di citochine.* Un’osservazione interessante riguarda anche la stessa produzione di anticorpi.

Sappiamo che usualmente un agente infettivo patogeno stimola dapprima la produzione dell’isotipo IgM e in secondo tempo quello delle IgG. Le IgM sono molecole di minore affinità chimica per il bersaglio antigenico, mentre le IgG risultano più “specifiche” e richiedono una latenza di tempo superiore. Nel caso del SARS-CoV-2 si è visto che alcuni pazienti producono “regolarmente” prima le IgM e poi le IgG, ma in alcuni casi le IgG si osservano prima o in contemporanea con le IgM, forse espressione di una particolare risposta immunitaria, presente solo in alcuni individui. Un problema importante riguarda inoltre **la durata** degli anticorpi prodotti durante la r.i. Molti studi hanno confrontato l’esperienza attuale con quella acquisita durante la prima epidemia di SARS e successivamente di MERS, ma verosimilmente è più corretto (e clinicamente utile) non dimenticare che i coronavirus (causa di comune raffreddore) stimolano una risposta immunitaria relativamente breve. Ovviamente questi dati di base si ripercuotono sulla messa a punto dei vaccini che vengono preparati, indipendentemente e in considerazione dall’insorgere di varianti strutturali di SARS-CoV-2.

Un altro aspetto, almeno nella prima fase degli studi sulla pandemia, ha riguardato la risposta anticorpale osservata nelle persone asintomatiche. In generale la risposta degli anticorpi è molto più elevata nelle forme cliniche serie, con polmonite o sintomi gravi associati, ma gli anticorpi sono presenti anche nelle forme asintomatiche/ paucisintomatiche. La risposta cellulo-mediata, quella espressa dai linfociti T, rappresenta un aspetto di particolare interesse, ma è un argomento ancora in progress. La risposta T è osservata anche in corso di una ridotta risposta B, e una reazione dei linfociti T è stata dimostrata in persone non esposte in precedenza a SARS-CoV-2. Si può concludere, almeno in prima approssimazione, che i linfociti T “operativi” in questi casi siano espressione di una memoria precedentemente acquisita in risposta ad altri coronavirus. È altresì stato riscontrato, per esempio, che il ruolo di linfociti T CD4+ in sede polmonare possa determinare un incremento delle citochine proinfiammatorie, con accumulo di globuli bianchi neutrofilo e monociti. Il convergere di più cellule incrementa ulteriormente la cascata di citochine (IL-1 [InterLeuchina], IL6, IL-8, IL-21, MCP, TNF [Tumor Necrosis Factor]- α). D’altro canto, nell’ambito dell’interazione virus/r.i. troviamo i meccanismi noti per l’attivazione cellulare: SARS-CoV-2 attiva i macrofagi che presentano gli antigeni ai linfociti T, stimolando l’attivazione e quindi la sintesi di citochine. Un ruolo importante sembra essere quella di Th17 [T linfociti CD4+ Helper], con amplificazione della risposta immunitaria. Entra quindi in gioco l’interferone IFN di tipo I: con lo scopo di promuovere la liberazione di proteine antivirali, stimolare la fagocitosi da parte dei macrofagi e, in sintesi, tentare di proteggere le cellule non infettate. A quest’aspetto si deve associare il ruolo di proteine accessorie che possono interferire con i PAMP-*mediated toll-like receptor* (TLR) [*Pathogen Associated Molecular Patterns, ovvero profili molecolari associati ai patogeni*] sono delle molecole o porzioni di molecole caratteristiche di alcuni patogeni che non sono espresse dalle cellule dell’organismo ospitante, perciò identificate come non self dalle cellule dell’immunità innata]. Il virus sembra esprimere un ruolo di interferenza che facilita la sua presenza (alla diseregolazione della risposta immunitaria si sommano gli effetti negativi sulle funzioni delle NK [*Le cellule Natural Killer sono una classe di cellule citotossiche del sistema immunitario, particolarmente importanti nel riconoscimento e distruzione di cellule tumorali o infette da virus con un meccanismo d’azione che viene definito “naturale” poiché riconoscono il target aspecificamente e senza l’ausilio di molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), provocando così la lisi o l’apoptosi delle cellule bersaglio*], degli stessi macrofagi e sull’attivazione dei linfociti T CD8+). Completa lo scenario la persistenza di uno stato proinfiammatorio che finisce con il causare ulteriori danni, prevalentemente a carico del sistema respiratorio [10]. Un’osservazione clinica di notevole importanza ha riguardato sin dall’inizio della pandemia l’andamento della r.i. in età pediatrica [11,12]. È stata segnalata la MIS-C (*Multisystem inflammatory Syndrome in Children*) che si caratterizza come forma distinta dalla sindrome di Kawasaki, rara patologia infiammatoria osservata nei bambini. Nella MIS-C il livello di attivazione infiammatoria è particolarmente elevato, e un gruppo di cellule T così dette “*vascular patrolling*” sembra in grado di attaccare i piccoli vasi sanguigni con la conseguente infiammazione del muscolo cardiaco e, in alcuni casi, dare luogo alla formazione di aneurismi. In età pediatrica un altro punto ampiamente discusso riguarda la minore suscettibilità all’infezione. Non esiste una risposta chiara e immediata: è stato prospettato che le vaccinazioni proprie dell’età pediatrica siano in grado di predisporre un’adeguata risposta dell’immunità adattativa, altri hanno ipotizzato la più efficace operatività del timo che favorirebbe lo sviluppo dei linfociti T ad hoc, e altre osservazioni fanno riferimento alla nota circostanza che i bambini sono più esposti a virus nuovi e in particolare ai coronavirus del “banale” raffreddore (in questo scenario giocherebbe un ruolo l’ipotesi che una reattività crociata diventi favorevole alla risposta T verso altri coronavirus, controllando meglio l’infezione da SARS-CoV-2).

Gli anticorpi anti SARS-CoV-2 vengono prodotti in risposta al virus e sono rivolti verso strutture della molecola bersaglio. Vengono sintetizzati vari tipi di anticorpo, ma un valore critico per il controllo del patogeno è quello degli anticorpi *neutralizzanti*, molecole che si legano alla specifica proteina di SARS-CoV-2 implicata nell'infezione. Il ruolo degli anticorpi neutralizzanti consiste nel bloccare l'interazione tra virus e cellula bersaglio, che altrimenti risulterebbe infettata. Non tutti gli anticorpi sono in grado di svolgere un'azione protettiva perché alcuni vengono prodotti contro proteine non coinvolte nel processo di internalizzazione, quella fase iniziale indispensabile al virus per entrare dentro la cellula bersaglio, e altri funzionano a bassa affinità con minore efficienza protettiva. Il ruolo fondamentale è quindi solo quello svolto dagli anticorpi neutralizzanti, che bloccano la capacità infettante del virus. Un quesito di rilevanza clinica e "psicologica" riguarda il problema delle *reinfezioni*. La maggior parte dei coronavirus, dopo la guarigione, consente il formarsi di un discreto livello d'immunità nei confronti di un secondo episodio (reinfezione). Sappiamo comunque che un numero esiguo d'individui ha contratto una seconda volta l'infezione. È pertanto necessario analizzare quanto acquisito sulla natura dei "virus" e il tipo d'interazione con la r.i., essendo il problema correlato sia al vasto capitolo delle varianti sia alla capacità di controllare la loro presenza durante le mutazioni che si riscontrano nella storia naturale della malattia. Esiste un piccolo numero di pazienti che ha contratto COVID-19 una seconda volta, ma quanto piccolo?

Il problema della reinfezione deve preoccuparci?

Sappiamo che esistono diverse varianti del virus [13] e che allo stato dell'arte la preoccupazione pratica riguarda la capacità dei vaccini commercializzati di controllare il ruolo delle varianti. Ma, è una visione legata alle circostanze: dobbiamo aspettarci una naturale evoluzione delle particelle virali che nel corso del tempo, nell'interazione con la nostra specie e non solo, esprimeranno mutazioni. D'altro canto, i quattro virus endemici (229E, NL63, OC43 e HKU1) che circolano regolarmente conferiscono un'immunità di breve durata (uno, due anni). Quale tipo di immunità conferisce l'infezione da SARS-CoV-2 è ancora in fase di studio. Il problema può sintetizzarsi in due modi:

- 1] in corso di reinfezione la malattia può essere clinicamente più grave rispetto al primo episodio?
- 2] esistono dati sulla r.i. che possano spiegare un eventuale maggiore gravità di una seconda reinfezione?

Alla prima domanda si può tentare una spiegazione semplice: distinguere tra una reinfezione - da un nuovo coronavirus o variante - e una eventuale riattivazione di virus già esistente è il punto critico. Per superare il dubbio si deve sequenziare il campione del primo episodio e quindi sequenziare il secondo campione proveniente dallo stesso paziente. Se i due genomi sono diversi è ragionevole dedurre che i virus dei due campioni sono tra loro diversi (reinfezione vera e propria). Alla seconda domanda la risposta è ancora da definire, ed entriamo nel regno di ADE (*Antibody-Dependent Enhancement*). Sappiamo che nella famiglia di anticorpi prodotti contro il virus esistono anche molecole che non svolgono funzione neutralizzante. Gli anticorpi non-neutralizzanti non solo non impediscono al virus di entrare nella cellula bersaglio, ma riescono a legarsi al virus stesso determinando un'ulteriore risposta infiammatoria, ancora più esacerbata, in gran parte legata a citochine infiammatorie. Questa circostanza spiegherebbe il ruolo pericoloso della prima infezione. Sono noti i dati sulla MERS e per il virus Dengue, per la SARS-CoV-2 esistono dati non completamente definiti.

Risposta infiammatoria e danno tissutale

Nella maggior parte dei pazienti con COVID-19 la r.i. funziona bene e consente la guarigione. Il sistema immunitario innato espleta le funzioni per le quali è evoluto e la risposta adattativa (a lungo termine) completa l'interazione con l'aggressore e determina la rimozione dell'agente infettivo. Si ricordi che la r.i. *innata* è una prima linea di difesa (veloce, utilizza interferone e citochine, grazie agli interferoni viene controllata la replicazione virale, attiva i segnali per la risposta adattativa). La *risposta adattativa* è una seconda linea di difesa, ha carattere specifico, si manifesta attorno a 6-8 giorni dal contagio e coinvolge i linfociti (cellule T della risposta cellulo-mediata; linfociti B, con produzione di anticorpi). La r.i. innata utilizza quattro tipi di cellule e *non è specifica*: i macrofagi, che inglobano i patogeni e stimolano la risposta di altre cellule, i granulociti neutrofilii [hanno un ruolo

importante verso i patogeni batterici e stimolano il reclutamento di altre cellule nel sito dell'infezione], le cellule NK o natural killer, essenzialmente dirette a eliminare cellule infettate da virus e cellule neoplastiche, le cellule dendritiche [in grado di esporre sulla loro superficie frazioni dell'antigene che, adeguatamente "confezionato" in nicchie molecolari, attiva la risposta immunitaria adattativa]. Abbiamo già analizzato alcuni punti della r.i. in corso di COVID-19, il contesto che definisce lo scenario operativo del sistema. Dobbiamo ora comprendere quale assetto immunitario si manifesta per valutare il danno ad altri tessuti e come leggere la patogenesi delle lesioni anatomiche. La r.i. adattativa è *specificca*. I linfociti T riconoscono le cellule infettate, aumentano di numero e iniziano a contenere la diffusione del virus. È noto che i linfociti T possono essere distinti in due sottopopolazioni: 1) i CD4+ helper, che modulano la risposta di altre cellule e stimolano i linfociti B a produrre anticorpi specifici contro il virus; 2) i CD8+ citotossici, che uccidono direttamente le cellule infettate dal virus, controllano "operativamente" l'infezione fino a bloccarla. Quando l'infezione è definitivamente tenuta sotto controllo sia i T sia i B linfociti mostrano un graduale decremento numerico, ma alcune cellule (*memory cell*) entrano in una sorta di allarme persistente nel tempo e sono in grado, se il virus verso il quale hanno organizzato la risposta al primo contatto è lo stesso, di attivarsi rapidamente e possono bloccare il virus accelerando una risposta umorale (mediata da anticorpi) che consente uno scudo di difesa, impedendo alle cellule potenziali bersaglio di essere reinfezzate. Dalla comparsa di SARS-CoV-2 abbiamo acquisito molte informazioni sia sulla struttura del virus sia sulla risposta immunitaria, ma alcuni punti (al momento nel quale queste note sono scritte) restano aperti. Si torna pertanto a ribadire la necessità di pensare le tappe/fasi della risposta immunitaria come assimilabili a quanto si verifica in un sistema complesso plurinodale.

Fissiamo alcuni punti: *quando la risposta immunitaria funziona con efficacia*. Nella maggior parte dei soggetti con COVID-19 si sviluppano anticorpi anti SARS-CoV-2; nell'arco di 1-3 settimane i sintomi scompaiono e già in questo periodo la guarigione è in corso. I dati acquisiti mostrano che i pazienti che hanno espresso una malattia ad andamento più grave possiedono livelli più alti di anticorpi neutralizzanti. Al contrario, nelle forme *paucisintomatiche* o *asintomatiche* i livelli di anticorpi neutralizzanti sono a titolo più basso. In generale, gli anticorpi prodotti persistono per alcuni mesi. Altre osservazioni dimostrano come anche in presenza di bassi livelli di anticorpi sia possibile una risposta utile (correlata all'immunità innata e al ruolo dei linfociti T). Infatti, sappiamo che nell'infezione prodotta da SARS-CoV-2 si generano linfociti T virus specifici, anche in presenza di un titolo basso di anticorpi. Queste osservazioni, soprattutto nei casi clinicamente poco significativi, potrebbero spiegare come linfociti T di memoria possano prevenire infezioni ricorrenti, anche in presenza di pochi anticorpi. Una spiegazione potrebbe essere data facendo riferimento all'osservazione che linfociti T in soggetti non esposti a SARS-CoV-2 abbiano acquisito una forma di reattività crociata essendo stati in passato a contatto con altri tipi di coronavirus. Una sorta di "quasi" - vaccinazione naturalmente indotta? È possibile.

Una risposta al virus è comunque sempre efficace e può difendere da reinfezioni?

La risposta è no. Noi non abbiamo ancora una chiara visione del rischio di reinfezione anche nei soggetti guariti dalla prima infezione. Alcune forme di reinfezione sembrano avere moderato andamento clinico, mentre altri casi segnalati sono più seri. È necessario, pertanto, acquisire dati sulla genetica del virus e chiarire ulteriori punti sul tipo di risposta immunitaria. È probabile che molte forme di reinfezione siano sottostimate, soprattutto alla luce di quanto noto con la comparsa (prevedibile) delle diverse varianti. Su *Nature Microbiology* [Vol 4 - January 2019 / www.nature.com/ naturemicrobiology], prima della comparsa di COVID-19 troviamo scritto: *It is clear, however, that a more fundamental understanding of the genetic and ecological barriers of virus spillover into human populations is needed to better identify risk factors for disease emergence. Longterm capacity building, partnerships with local communities, and commitments to long-term investments on these fronts will go a long way towards better enabling the global community to effectively and rapidly deal with future emerging outbreaks. [È chiaro, tuttavia, che è necessaria una comprensione più chiara delle barriere genetiche ed ecologiche della diffusione del virus nelle popolazioni umane per identificare meglio i fattori di rischio per l'insorgenza della malattia. Il rafforzamento delle capacità a lungo termine, i partenariati con le comunità locali e l'impegno a investire a lungo termine su questi fronti contribuiranno notevolmente a consentire alla comunità globale di affrontare in modo efficace e rapido i futuri focolai emergenti].*

Dopo aver analizzato con un approccio semplificato lo scenario di una risposta immunitaria efficiente/efficace verso il SARS-CoV-2 è necessario affrontare il punto critico: *quale assetto biologico si configura nei malati che hanno un'evoluzione grave o mortale della malattia?* Esiste una correlazione ben definita tra parametri clinici, dati di labo-

ratorio e danno istopatologico? Il “modello” più utile, in prima approssimazione, riguarda nel nostro caso, il distress respiratorio. Focalizziamo l’attenzione sull’alveolo polmonare: se un virus infetta la cellula polmonare la risposta immunitaria innata funziona mediante la produzione di citochine e interferoni che attraggono monociti e macrofagi dal circolo ematico. Il risultato consente di limitare il danno del virus e l’ulteriore replicazione. Nel corso di una risposta immunitaria benefica in generale i monociti sono autoregolati, ma nel corso delle forme gravi di COVID-19 viene meno questa autoregolazione e citochine varie stimolano un vero e proprio pattern infiammatorio con danno del tessuto polmonare. Componenti “fluide” si spostano dal circolo ematico e vanno dai piccoli vasi sanguigni negli alveoli del polmone, alterandone la funzione. Studi ulteriori su questo meccanismo lesivo vedono coinvolti i globuli bianchi neutrofilo. Queste cellule non hanno una diretta funzione antivirale ma attraverso una sorta di *reticolo* da essi generato possono inglobare le particelle virale intrappolandole. In tal caso usiamo il termine NET, sigla per *Neutrophil Extracellular Traps*: si formano filamenti extracellulari con lo scopo di potenziare la risposta immunitaria innata, limitando la diffusione di virus e facilitandone l’eliminazione dall’alveolo. Formano NET varie molecole (cromatina e istoni, proteine con ruolo opsonico e battericida, etc.). Altre molecole come IL-8, TNF, IL-1 sono induttori di NET. Come avviene in corso di una risposta immunitaria “normale” è necessario però che, svolta la sua funzione, il meccanismo si autolimiti. Una NET eccessiva non autolimitata diventa dannosa. In corso di COVID-19 il formarsi di NET sembra svolgere uno dei ruoli critici sul danno tessutale degli alveoli. Infatti, evidenze sperimentali indicano che i neutrofilo partecipano alla formazione dei coaguli sanguigni proprio grazie a questa rete. Gli aggregati di NET possono occludere i piccoli vasi sanguigni e sarebbero anche capaci di degradare alcune componenti proteiche, che inibiscono la coagulazione del sangue, facilitando la formazione di coaguli. In questo scenario non è ferma la r.i. cellulosa-mediata dei linfociti T. Tuttavia, qualcosa non funziona come dovrebbe. In condizioni “normali” i T attivati dai segnali di cellule dendritiche partono dai linfonodi e, grazie alla loro specificità d’azione eliminano cellule infettate e particelle virali. Ma in corso di COVID-19 la situazione sembra complicarsi come se i linfociti T latitassero, quasi scomparendo dalla scena del conflitto. Nel corso degli studi su COVID-19 ha assunto un ruolo sempre più rilevante il coinvolgimento degli endoteli, conseguenza della stessa capacità patogena del virus. SARS-CoV-2 utilizza come bersaglio ACE2. ACE2 è presente sugli pneumociti nel rivestimento alveolare, come abbiamo visto, ma è anche localizzato sulle cellule endoteliali presenti nei vasi che irrorano diversi organi. È quindi verosimile che una disfunzione degli endoteli svolga un ruolo critico sin dall’inizio dell’infezione. Si ha da un lato una risposta immunitaria caotica e dall’altro lato un’alterazione dei microvasi con ischemia conseguente a vasocostrizione (si genera un’infiammazione d’organo, edema dei tessuti e ipercoagulabilità). Allo stato dell’arte si ritiene che la coagulopatia virus-correlata debba essere intesa non quale complicazione, ma come elemento patogenetico proprio della storia naturale di COVID-19: il danno vascolare (endotelite) conferirebbe un’implicazione sistemica sull’organismo. Queste osservazioni hanno già avuto un riscontro nella pratica clinica con l’introduzione in terapia di eparina a basso peso molecolare (non si entra in questa sede sui contesti clinici specifici e sul dosaggio da impiegare per gli anticoagulanti).

Molti aspetti dell’infezione da SARS-CoV-2 debbono essere ancora delucidati. Per esempio il decremento dei linfociti T, che pure svolgono un ruolo non certo secondario nel controllo del virus, può far ipotizzare che il virus sia in grado di uccidere direttamente queste cellule: ben prevedibili possono essere le conseguenze sul piano clinico e sulle possibili implicazioni terapeutiche. Un ulteriore punto interrogativo, che nasce dal confronto di SARS-CoV-2 con gli altri coronavirus che hanno dato luogo alle precedenti epidemie, riguarda **la carica virale**. Prendiamo per esempio MERS: il picco della carica virale richiede almeno 7-10 giorni e si osserva dopo la comparsa dei sintomi. Nel COVID-19 il picco richiede non più di 3-4 giorni dopo il manifestarsi dei primi sintomi e pertanto gli individui infettati sono in grado di diffondere il virus in una fase pre-sintomatica. È come se ci fosse una vera accelerazione iniziale degli eventi. Una osservazione parallela riguarda il coinvolgimento di altri organi e apparati con i sintomi già ben noti (lesioni cardiovascolari, grave perdita dell’olfatto, ipercoagulabilità etc).

Long COVID: cosa significa?

Il termine *long COVID* ha fatto il suo ingresso nel linguaggio medico nel mese di maggio 2020. Fino al 20% dei malati segnala sintomi come cefalea, affaticamento anche per sforzi di lieve entità, dispnea, persistenza di anosmia. Questo quadro dura all’incirca un mese. In un ristretto di numero di casi i sintomi persistono anche per 10-12 settimane. È interessante notare che il *long COVID* si manifesta sia in soggetti che hanno sofferto una patologia lieve/moderata sia in alcuni che sono stati ricoverati per grave forma clinica. Sono stati proposti

vari inquadramenti clinici che possono, ma solo in parte, spiegare questo tipo di evoluzione nel tempo. Al di là dell’impostazione strettamente clinica, è ragionevole supporre che esistano diverse modalità con le quali l’interazione virus/sistema immunitario possa determinare il persistere del danno. È proprio questa fluttuazione che fa ritenere implicato il sistema immunitario nel corso di un periodo che potremmo, per semplicità, definire di assestamento. Dobbiamo imparare con maggior precisione i molti modi con i quali l’infezione è in grado di influire sul nostro organismo. La situazione di *long COVID* riguarda il virus e/o le sue varianti o semplicemente le diverse modalità con le quali i singoli pazienti rispondono a SARS-CoV-2? Donna Farber, PhD, professore di Microbiologia e Immunologia alla Columbia University ha detto: “È possibile che la persistenza del virus nella *long COVID-19* possa permanere a un livello basso - non abbastanza da stimolare una potente risposta immunitaria per eliminare il virus, ma abbastanza da causare sintomi.” Continua Farber, alla luce del ruolo dei vaccini, che “l’attivazione della risposta immunitaria è quindi terapeutica nel dirigere la clearance virale”.

Secondo GIMBE [Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze] possiamo distinguere:

- COVID-19 acuta: segni e sintomi attribuibili alla COVID-19 di durata ≤4 settimane.
- COVID-19 sintomatica persistente: segni e sintomi attribuibili alla COVID-19 di durata compresa tra 4 e 12 settimane.
- Sindrome post-COVID-19: segni e sintomi sviluppati durante o dopo un’infezione compatibile con la COVID-19, presenti per più di 12 settimane e non spiegabili con diagnosi alternative.

Nell’ambito dell’inquadramento clinico non dovrebbero sussistere difficoltà: al quadro della fase acuta si associano sequele multiorgano di varia natura. Perché? Oltre alla disregolazione della r.i. può far seguito, nel corso della storia naturale della malattia, una reazione di natura autoimmunitaria indotta da una sorta di mimetismo molecolare: il virus in buona sostanza potrebbe avere o modificare alcune frazioni della sua struttura acquisendo conformazioni molecolari simili ad alcuni componenti dell’organismo. Ne potrebbe derivare, come noto anche per altre infezioni, l’attivarsi di una risposta immunitaria contro diversi bersagli: polmoni, apparato muscolo-scheletrico, apparato cardio-vascolare, reni, cervello. Da questo coinvolgimento “multisistemico” lo sviluppo di *long COVID*. Sono necessari ulteriori studi.

Varianti di SARS-CoV-2 e risposta immunitaria

Quando un virus si replica o crea copie di se stesso a volte cambia con piccole variazioni. In virologia i cambiamenti che si verificano durante la mutazione vengono indicate come “varianti” del virus originale. Sono note centinaia di varianti e l’Organizzazione Mondiale della Sanità, grazie ad una rete di sorveglianza, ha il compito di identificare le mutazioni significative che possono avere implicazione epidemiche, di prevenzione e terapeutiche. I virus a RNA evolvono continuamente e per SARS-CoV-2 mutazioni diverse e a diverso impatto sono note per le segnalazioni fatte sin dall’inizio della pandemia.

Quali domande dobbiamo porci di fronte all’emergere delle varianti?

In generale le conseguenze [13] osservate non hanno implicazioni importanti, almeno in prima approssimazione, ma i punti critici sono: identificare una eventuale maggiore trasmissibilità dell’infezione (*capacità di contagio*), valutare se le varianti sono in grado di causare forme cliniche più gravi, individuare la comparsa di “meccanismi” di fuga dalla risposta immunitaria, che le mutazioni possono avere sviluppato nel processo di evoluzione darwiniana (la risposta immunitaria può manifestarsi in corso della storia naturale dell’infezione o grazie all’introduzione di vaccini). Per individuare le varianti è necessario sequenziare un certo numero di campioni selezionati casualmente, da raccogliere in un determinato periodo di tempo (per esempio una settimana). Questo compito è svolto istituzionalmente in Italia sotto il controllo dell’Istituto Superiore di Sanità al cui sito si reinvia per gli aggiornamenti in tempo reale.

Punti da ponderare

La grande quantità di informazioni acquisite da diverse fonti e lavori pubblicati sulle caratteristiche di SARS-CoV-2 e COVID-19 hanno imposto e impongono la necessità di una lettura critica di esperienze variamente articolate, con casistiche non sempre di facile interpretazione, talora affrettate, conseguenza in parte inevitabile a causa della natura emergenziale della pandemia. La conoscenza dei parametri della risposta immunitaria indotta da SARS-CoV-2 è importante sia per la comprensione della storia naturale della malattia sia per le implicazioni terapeutiche e profilattiche [14]. Vengono di seguito selezionati in sintesi alcuni punti dello scenario sopra descritto, punti che verosimilmente verranno ulteriormente chiariti in un prossimo futuro e che debbono essere inseriti in una visione di sistema complesso, proprio per meglio caratterizzare i momenti evolutivi dell'infezione, il danno anatomico che ne scaturisce e la guarigione.

Inflammation, risposta immunitaria disregolata, guarigione. quando l'organismo risponde con una risposta immunitaria efficace le cellule infettate dal virus vengono rapidamente eliminate, il virus è inattivato grazie agli anticorpi neutralizzanti, a livello polmonare si osserva una risposta infiammatoria scarsamente significativa. Quando le cellule della risposta immunitaria danno luogo a una reazione disfunzionale, disregolata, l'intervento di monociti-macrofagi, di linfociti T e con la formazione di NET, unitamente alla “tempesta citochinica”, inducono una reazione edematosa nel polmone e una risposta infiammatoria diffusa multiorgano [15].

Anticorpi neutralizzanti: sono necessari per contenere l'infezione e, in termini biologici, per prevenire ulteriori contagi. Tuttavia, è necessario che la loro persistenza nel circolo ematico risulti adeguata al fine di un ruolo di protezione nel tempo. Alcuni studi mettono in luce come, dopo infezione, si possa osservare un rapido declino degli anticorpi neutralizzati [16]. Essendo in corso una vaccinazione di massa dovremo accuratamente valutare l'opportunità di dosi booster perché SARS-CoV-2 e le sue varianti diverranno probabilmente endemici. Nel dicembre 2020 William A. Haseltine si espresse dicendo che: “...I primi studi su SARS-CoV-2 suggeriscono che questo virus potrebbe comportarsi in modo molto simile ai suoi cugini (del raffreddore) inducendo una protezione immunitaria transitoria...”.

La risposta immunitaria locale: il nostro organismo produce anticorpi e cellule immunocompetenti che sono studiati di solito nel sangue; ma un aspetto fondamentale della risposta immunitaria si svolge a livello delle mucose e della cute. Un qualsiasi patogeno può espletare le sue funzioni nell'organismo bersaglio solo quando supera la barriera muco-cutanea. A partire dagli anni Settanta del XX secolo molti studi si sono dedicati all'analisi della risposta immunitaria nelle zone di “confine”, laddove non esistono soltanto barriere meccaniche, ma un pool di cellule e molecole attivamente impegnate per contenere l'aggressione esterna. È nata così la sigla MALT. MALT significa *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*, e descrive il sistema linfatico associato alle mucose. In relazione ai vari distretti dell'organismo si utilizzano i termini GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*) per quello delle mucose dell'apparato digerente, e BALT (*Bronchus Associated Lymphoid Tissue*) per quello presente nei bronchi. Il MALT comprende anche i distretti anatomici nei quali si verifica il trasporto trans-epiteliale di varie molecole secretorie (anello del Waldeyer, apparato urogenitale, secrezione delle mucose laringofaringee). Un particolare interesse è rappresentato dal MALT delle alte vie respiratorie, talora definito NALT (*Nose Associated Lymphoid Tissue*): tonsille palatine, adenoidi e tessuto linfatico distribuito nel cosiddetto anello di Waldeyer. Nelle mucose viene prodotta una immunoglobina di isotipo IgA, che viene predefinita da una particolare configurazione genetica adatta al microambiente nel quale deve svolgere la sua funzione. Sappiamo che la clinica di COVID-19, nelle forme miti, non determina un danno grave a livello respiratorio e sappiamo che molti casi sono del tutto asintomatici o paucisintomatici. Nelle forme clinicamente favorevoli i soggetti infetti da SARS-CoV-2 possono manifestare sintomi caratteristici delle alte vie respiratorie: ne deriva che le alte vie respiratorie sono la sede iniziale dell'infezione e che per molti individui la risposta “locale” nasale e del tessuto orofaringeo consente di contenere il virus. Studi recenti confermerebbero che individui con forme miti di COVID-19 siano in grado di controllare il virus, mentre questa capacità non verrebbe dimostrata nelle forme gravi. I dati pertanto mettono in evidenza il ruolo della risposta immunitaria locale nel contenere l'estensione del virus e, in particolare sembrerebbero indicare che il mancato controllo della mucosa nasale sia un elemento critico per la progressione verso forme clinicamente più severe [17, 18].

Modelli matematici e risposta immunitaria: il protrarsi dell'epidemia in forma pandemica, il grande numero di indi-

vidui che necessitano di terapia intensiva, la mortalità da COVID-19 hanno sollecitato analisi sull'andamento dell'infezione e sulla capacità di controllo esercitata dai vari sistemi sanitari di monitoraggio e cura. In questa nota si vuole ricordare come sia prudente leggere i dati che si cumulano quotidianamente e la difficoltà computazionale, per giungere a risultati che abbiano un prevedibile riscontro applicativo [19]. Un esempio sul tema riguarda il pregevole lavoro di Chadi M. Saad-Roy et al. [20]. Nella pubblicazione viene elaborato uno scenario sull'andamento dell'epidemia basato essenzialmente sulla risposta immunitaria; in buona sostanza il modello prevede una risposta immunitaria efficace o imperfetta, la risposta ai vaccini efficace o imperfetta, il comportamento sociale. Considerando le infezioni dei coronavirus sappiamo che in generale l'immunità protettiva è moderata. Configurare diversi scenari è importante perché potrebbero tra loro essere divergenti e, anche alla luce delle varianti virali, delineare un panorama variabile. In questo contesto si intrecciano la via maestra del vaccino, la risposta immunitaria complessiva della “biomassa” umana, e il ruolo delle terapie da considerare nelle diverse fasi della risposta immunitaria.

Citochine: in termini esplicativi espressione molto efficace è stata quella di “tempesta citochinica”, considerata una delle condizioni chiave nell'evoluzione del danno conseguente all'infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, alcuni studi hanno riconsiderato il ruolo di alcune citochine, in particolare della IL-6. Nel lavoro di Leisman et al. [21] si evidenziano alcuni punti critici, in particolare l'aumento delle citochine infiammatorie nelle forme gravi di COVID-19, e specificamente di IL-6, è inferiore a quanto osservato in forme di ARDS non correlate a COVID-19, nelle sepsi, nel quadro noto come *Chimeric Antigen Receptors T-Cell-Induced Cytokine Release Syndrome*. Questo aspetto ha implicazione pratiche nell'impostare eventuali approcci terapeutici finalizzati al prevalente controllo delle citochine.

Criticità della risposta immunitaria ed “endemizzazione” di COVID-19. L'andamento pandemico dell'infezione da SARS-CoV-2 continuerebbe ancora a lungo se restassimo a guardare l'evoluzione della storia naturale della malattia in attesa di un'immunità di gregge generatasi naturalmente. Questo implicherebbe un grande numero di decessi e una serie di implicazioni socio-sanitarie ed economiche ben prevedibili. Il “target” di arrivo è ottenere lo status di endemia, condizione che conosciamo per molti agenti patogeni. Una malattia si considera endemica quando l'agente responsabile è stabilmente presente e circola nella popolazione, manifestandosi con un numero di casi più o meno elevato, ma uniformemente distribuito nel tempo. I parametri che dobbiamo utilizzare per questo scopo sono:

1] diffusione territoriale del virus e modalità di contagio;

2] comparsa di varianti genetiche;

3] variabilità/stabilità individuale della risposta immunitaria;

4] diffusione del virus e patogenicità nelle diverse età della vita;

5] impiego di vaccini su larga scala;

6] capacità di reinfezione nei soggetti guariti e/o vaccinati;

7] riferimento a modelli matematici di intervento sanitario su scala mondiale e non locale.

Questi parametri devono necessariamente essere integrati per stabilire un grado di previsione realistico, anche ai fini di programmi operativi sul campo [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. Un lavoro di grande interesse a questo scopo è quello di J.S. Lavine et al [32] pubblicato su *Science*. L'approccio si è basato, in prima istanza, su dati epidemiologici acquisiti per i quattro coronavirus già diventati endemici e che provocano nella nostra specie il comune raffreddore. In buona sostanza, secondo Lavine, una condizione critica affinché il virus diventi endemico dipende dalla possibilità di sviluppare nei bambini una immunità “di base”. Sebbene i dati siano ancora parziali, alcuni studi mostrano che le reinfezioni da SARS-CoV-2 sono più lievi delle infezioni primarie. E allora il dato sembra coerente con quanto già conosciamo: un'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini causa manifestazioni cliniche molto leggere, non diverse da quanto osservato per coronavirus già endemici. Finirà così anche per SARS-CoV-2? Per rispondere a questa domanda, allo stato dell'arte, è necessaria una migliore conoscenza dei due punti critici che si trovano in questo sistema complesso:

a) la risposta immunitaria ai vaccini;

b) la comparsa di varianti “aggressive” che possono sfuggire al controllo dei vaccini e comunque predisporre una “rincorsa” di non facile gestione. Il piano di lavoro è il seguente, come scrivono direttamente gli autori: *Building on ideas from the vaccine modelling literature, we suggest that immunity may provide protection in three ways. In its most robust form, sterilizing immunity can prevent a pathogen from replicating, thereby rendering the host refractory to reinfection. We term this property immune efficacy with respect to susceptibility (IES). If immunity does not prevent reinfection, it may still attenuate pathology due to reinfection (IEP) and/or reduce transmissibility or infectiousness (IEI). [Basandosi sulle idee tratte dalla letteratura sui modelli di vaccini, suggeriamo che l'immunità possa fornire protezione in tre modi. Nella sua forma più robusta, l'immunità sterilizzante può impedire la replicazione di un agente patogeno, rendendo così l'ospite refrattario alla reinfezione. Chiamiamo questa proprietà efficacia immunitaria rispetto alla suscettibilità (IES). Se l'immunità non impedisce la reinfezione, può comunque attenuare la patologia dovuta alla reinfezione (IEP) e / o ridurre la trasmissibilità o l'infezione (IEI)].* In questo contesto è già in atto il salto di qualità che può fornire l'approccio basato sull'intelligenza artificiale [33].

Perché i vaccini. Abbiamo già visto che i virus mutano. Una “nuova” variante possiede una o più mutazioni che la differenziano dalle altre varianti in circolazione. In Italia, al febbraio 2021, i ceppi individuati erano quattro: inglese (B.1.1.7), brasiliano (P1), sudafricano (B.1.351), scozzese (MN439K). Ma si sono ulteriormente aggiunti altri ceppi e una così detta variante napoletana. Altre mutazioni significative sono probabili a breve termine. Alcune mutazioni possono *indurre* cambiamenti critici nelle caratteristiche del virus, per esempio possono favorire la trasmissione (capacità di diffondersi più facilmente) o la gravità (causare una forma clinica più grave). Finora sono state identificate in tutto il mondo centinaia di varianti di questo virus. La variante inglese B.1.1.7. è la più diffusa in Italia e, grazie ad un'alta contagiosità, si propaga velocemente. Nella variante brasiliana sembra manifestarsi una maggiore resistenza a terapia e ai vaccini noti. In Italia al 18 marzo 2021 la prevalenza della variante B.1.1.7 era dell'86,7%, e quella brasiliana circa del 4,0%.

Il tema delle varianti è semplicemente il problema dei vaccini. Riusciranno i vaccini attuali a contenere la pandemia? O la pandemia dovrà essere “inseguita” con nuovi vaccini volta a volta necessari per limitare il danno di nuove varianti e contenere il rischio che possano svilupparsi nuove pandemie?

Per focalizzare gli aspetti di una rapida caratterizzazione delle varianti emergenti e valutare in tempo reale le contromisure da adottare (vaccini, terapie, strumenti diagnostici) negli USA è stato elaborato uno schema di classificazione: varianti di interesse, varianti preoccupanti (*of concern*), varianti con importanti conseguenze (*high consequence*). I caratteri delle tre suddivisioni sono di seguito riportate come dal sito CDC aggiornato al 24 marzo 2021, al quale si rimanda per dettagli descrittivi: variants of **interest** (*A variant with specific genetic markers that have been associated with changes to receptor binding, reduced neutralization by antibodies generated against previous infection or vaccination, reduced efficacy of treatments, potential diagnostic impact, or predicted increase in transmissibility or disease severity*), variants of **concern** (*A variant for which there is evidence of an increase in transmissibility, more severe disease (increased hospitalizations or deaths), significant reduction in neutralization by antibodies generated during previous infection or vaccination, reduced effectiveness of treatments or vaccines, or diagnostic detection failures*), variants of **high consequence** (*A variant of high consequence has clear evidence that prevention measures or medical countermeasures -MCMs- have significantly reduced effectiveness relative to previously circulating variants*). **[varianti di interesse** (*una variante con marcatori genetici specifici che sono stati associati a modifiche al legame del recettore, ridotta neutralizzazione da parte di anticorpi generati contro precedenti infezioni o vaccinazioni, ridotta efficacia dei trattamenti, potenziale impatto diagnostico o aumento previsto della trasmissibilità o della gravità della malattia*), **varianti preoccupanti** (*una variante per la quale vi è evidenza di un aumento della trasmissibilità, malattia più grave (aumento dei ricoveri o decessi), riduzione significativa della neutralizzazione da parte di anticorpi generati durante una precedente infezione o vaccinazione, ridotta efficacia di trattamenti o vaccini o rilevamento diagnostico fallimenti*), **varianti ad alto rischio** (*Una variante ad alto rischio ha una chiara evidenza che le misure di prevenzione o le contromisure mediche -MCM- hanno un'efficacia significativamente ridotta rispetto alle varianti circolanti in precedenza*)].

In questo periodo si sta svolgendo, al momento nel quale è scritto il testo, una campagna vaccinale a livello mondiale. È noto dai mass-media e dalla letteratura continuamente aggiornata quali sono i problemi emersi e le possibili implicazioni nel breve termine. Le biotecnologie hanno consentito l'impiego di vaccini utilizzando criteri di preparazione del tutto nuovi rispetto al passato [34]. I vaccini attualmente somministrabili sono stati messi a punto per indurre una risposta che blocca la proteina spike. Due vaccini COVID-19 a mRNA approvati per la campagna vaccinale utilizzano molecole di acido ribonucleico messaggero (mRNA) che contengono le istruzioni perché le cellule della persona che si è vaccinata sintetizzino la proteina spike. Il sistema immunitario riconosce lo spike e si attiva. Vengono prodotti anticorpi e stimolate le cellule della risposta linfocitaria T mediata. I due vaccini con questa proprietà introducono nell'organismo l'informazione

genetica che serve alla cellula per costruire copie della proteina spike. La molecola mRNA del vaccino non resta nell'organismo, ma viene degradata poco dopo la vaccinazione. Lo mRNA è incapsulato in nano-particelle lipidiche. Altri due vaccini noti sono quelli a vettore virale. Un adenovirus non in grado di replicarsi reca all'interno delle cellule l'informazione genetica che codifica per spike (DNA). Un adenovirus trasporta i geni della proteina spike di SARS-CoV-2. Dopo la vaccinazione, l'adenovirus trasferisce l'informazione genetica (DNA) della proteina “spike” e la fa produrre dalle cellule dell'ospite, attivando il sistema immunitario. Essendo la vaccinazione uno strumento essenziale per un controllo esteso della pandemia, fino all'auspicabile endemizzazione, è necessario che l'accesso ai vaccini sia facile, completo ed esteso ad un grande numero di persone.

In un recente report del 29-03.2021 del *European Centre for Disease Prevention and Control* [35] relative alla situazione degli individui vaccinati si ha evidenza che la vaccinazione riduce significativamente l'andamento clinico dell'infezione, benché l'efficacia possa variare in relazione ad alcuni vaccini e al gruppo di popolazione analizzato. Un altro punto importante riguarda inoltre alcune evidenze sulla minore carica virale e una ridotta durata di diffusione dei virus nella popolazione vaccinata, dato che potrebbe avere un ruolo non certo secondario sulla diffusione del virus. Lo stesso ECDC precisa che molte delle indagini sull'efficacia dei vaccini sono state effettuate prima della comparsa delle varianti “*of concern*”; alcune osservazioni, infatti, evidenziano una minore efficacia dei vaccini nei confronti di B.1.351 e forse P.1. Si tratta comunque, come ben si comprende, di osservazioni importanti ma parziali e soprattutto in fase di continua evoluzione.

In Natura nulla si svolge senza qualche svantaggio. L'espressione latina *natura non facit saltus* indicava l'esistenza di una sorta di legge evolutiva, per cui le modificazioni non avverrebbero in modo caotico, ma per gradi successivi. Come riporta l'Enciclopedia Treccani: <<la formula, di origine scolastica, si trova nella forma tradizionale in C. Linneo, *Philosophia botanica* (1751) cap. 27, ma già era presente in G. W. Leibniz, *Nouveaux essais* (1704) IV, 16, 12, nella forma *Tout va par degrés dans la nature, et rien par saut*, propr. «tutto va per gradi nella natura, e niente con salto». >> Le cose non stanno proprio così e per esempio, con l'introduzione dei vaccini, siamo riusciti a preparare la nostra specie nella lotta per la vita saltando la gradualità “svantaggiosa” imposta dalla pandemia. Quindi i vaccini hanno questa finalità e la rivoluzione dell'Immunologia nella realtà biologica [36] va ricollocata nell'ambito di sistemi complessi. I vaccini fanno bene, ma eccezionalmente possono avere qualche effetto collaterale. In casi rarissimi si possono correlare gravi danni da vaccino. Il ruolo della medicina consiste nel saper individuare, quando possibile, le condizioni di salute/malattia che nel singolo individuo possono definire un rischio reale di avere danno dalla vaccinazione con conseguenze invalidanti o addirittura la morte. In generale la comparsa di alcuni effetti post-vaccinali è la normale espressione della risposta immunitaria; se la “potenza” del vaccino è consistente possono comparire effetti sistemici come febbre, malessere, dolori muscolari. Nell'ambito dell'esperienza sinora conosciuta con la vaccinazione anti SARS-CoV-2 è stato osservato per un tipo di vaccino a vettore virale che in alcuni soggetti si è verificata una trombosi cerebrale nel seno venoso con trombocitopenia, fenomeni verificatisi dopo un certo tempo dalla vaccinazione. La segnalazione è stata rarissima e, ad una prima indagine, sembra essere di 28 casi per milione di somministrazioni [si tratta comunque di dati in evoluzione]. Di particolare interesse è l'osservazione nello studio che ha preso in esame la risposta immunitaria nei rari casi di trombocitopenia/trombofilia. In questa sindrome postvaccinale il quadro clinico di complicanze trombotiche associato a piastrinopenia ricorda la trombocitopenia insorta dopo somministrazione di eparina. In alcuni soggetti nei quali viene somministrata eparina, il farmaco si combina con il fattore PF4 delle piastrine: questo complesso [PF4/eparina] stimola la risposta immunitaria e produce un anticorpo anti PF4/eparina. L'arrivo dell'anticorpo è in grado di attivare le piastrine che si aggregano e vanno incontro ad un decremento del numero. Ne deriva una trombocitopenia. Ma nei soggetti vaccinati l'eparina non viene somministrata e quindi il meccanismo è analogo ma non coincidente. Per definire meglio questa rara sindrome e soprattutto per evitare confusione con la trombocitopenia indotta da eparina è stato proposto il nuovo termine trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino [37, 38]. La patogenesi è ora in valutazione.

L'immediato futuro riguarda l'adozione di un adeguato sistema di controllo e tipizzazione genetica delle varianti. Ricordiamo che le mutazioni sono casuali e possono manifestarsi in tutto il genoma virale. Una mutazione dello spike può rinforzare il legame con la cellula bersaglio e se muta anche di poco evita la risposta del sistema immunitario. Sono anche possibili combinazioni ibride: il generarsi di un virus derivato da due differenti linee di SARS-CoV-2. In buona sostanza la combinazione è il risultato che permette a due virus di integrare/sommare i propri genomi. In genere la combinazione è piuttosto veloce e questo può creare problemi al sistema immunitario che potrebbe risulturne spiazzato, tuttavia non è necessariamente una variante più aggressiva. Il

tema della “fuga” delle cellule neoplastiche dal controllo dell’immunità è stato a lungo studiato e sappiamo che in corso di crescita neoplastica diversi fattori possono impedire ad un sistema immunitario immunocompetente di bloccare l’espansione delle cellule cancerose. Lo *escape immunity* deriva da una serie di interazioni (alterata presentazione dell’antigene, blocco dei linfociti T, ruolo del microambiente, funzione immunosoppressiva del contesto ambientale) che vedono interagire immunità e cellula neoplastica [39]. Per delle varianti del virus questa similitudine può trarre in inganno. Infatti, l’adattamento iniziale nel rapporto tra virus/ambiente corporeo è, almeno all’inizio, unidirezionale. Tuttavia, lo status funzionale del sistema immunitario e il substrato biologico necessario alla risposta possono giocare un ruolo sia nell’acquisizione del contagio sia nell’evoluzione clinica. Anthony Fauci, come riportato nell’articolo di Rita Rubin su JAMA [40], ha detto “you still have a fixed immunogen and a virus that’s changing. Sooner or later, you’re going to get a mutant that evades that.” [*hai ancora un immunogeno fisso e un virus che sta cambiando. Presto o tardi, avrai un mutante che lo elude.*].

INDICAZIONI PRATICHE DALLA DIAGNOSI CLINICA AL RIENTRO IN COMUNITÀ: SINOSSI DEI PUNTI ESSENZIALI

I sintomi più comuni di COVID-19 comprendono:

febbre $\geq 37,5$ °C con e senza brividi

tosse di recente comparsa

manifeste *difficoltà respiratorie*

perdita improvvisa dell’olfatto (anosmia) o *diminuzione dell’olfatto* (iposmia), *perdita del gusto* (ageusia) o *alterazione del gusto* (disgeusia)

raffreddore e/o presenza di secrezioni nasali

mal di gola

diarrea (soprattutto nei bambini).

Nella maggior parte dei casi **febbre e difficoltà respiratorie** sono i **sintomi iniziali più comuni**. Nei **bambini e giovani adulti** l’andamento è di solito clinicamente lieve, ad evoluzione favorevole. Dati acquisiti da numerose indagini epidemiologiche indicano che i soggetti ospedalizzati con COVID-19 sono attorno al 20-30% dei casi infettati. Una forma grave si riscontra nel 3-4% dei casi. Le persone a rischio delle forme più gravi hanno oltre 70 aa e/o soffrono di malattie pre-esistenti (in particolare malati con ipertensione arteriosa, diabete, cardiopatie, malattie croniche delle vie respiratorie, neoplasie). Una particolare condizione di rischio hanno gli immunodepressi o persone in terapia con farmaci immunosoppressori. È entrato ormai in uso il concetto di anziano fragile: “la fragilità viene attualmente definita come una condizione dinamica di aumentata vulnerabilità, che riflette modificazioni fisiopatologiche età-correlate di natura multi-sistemica, associata ad un aumentato rischio di outcome negativi, quali istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte” [41].

I **bambini** sembrano avere la **stessa probabilità degli adulti di essere infettati**, ma presentano un **rischio molto inferiore** rispetto agli adulti di sviluppare sintomi o forme clinicamente gravi. Al mese di maggio 2021 esistono indicazioni che l’età dei contagiati tende ad abbassarsi negli adulti.

Nel sesso *femminile* esiste una minore **tendenza ad ammalarsi rispetto al sesso maschile**, verosimilmente per una migliore risposta immunitaria.

Periodo di incubazione: **tra 2 e 12 giorni** fino ad un massimo di 14 giorni.

Contagiosità maggiore rispetto ai virus di SARS e MERS, con *minore letalità* [numero di morti sul totale dei malati].

Alcune note da circolari del Ministero della Salute del 12 ottobre 2020 – 30 ottobre 2020

È definito **cl clinicamente guarito da Covid-19**, un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche associate all’infezione virologicamente documentata, torna asintomatico per risoluzione della sintomatologia clinica presentata. Una persona clinicamente guarita **può risultare ancora positiva al test** per la ricerca di SARS-CoV-2. Con il termine di **eliminazione** (“*clearance*”) **del virus** si indica la **scomparsa di RNA del SARS-CoV-2** rilevabile nei fluidi corporei, sia in persone che hanno avuto segni e sintomi di malattia, sia in persone in fase asintomatica senza segni di malattia. In merito all’evoluzione nel tempo per il *rientro in comunità*, i parametri di valutazione sono:

- **casi positivi asintomatici** → possono rientrare in comunità dopo **10 giorni di isolamento** dalla comparsa della positività **con un test** molecolare (tampone) negativo eseguito al termine del periodo di isolamento;
- **casi positivi sintomatici** → possono rientrare in comunità dopo **10 giorni di isolamento** dalla comparsa dei sintomi, **di cui almeno 3 giorni senza sintomi** (non considerando fra i sintomi anosmia [perdita olfatto] e ageusia/disgeusia [perdita gusto o gusto alterato], che possono avere una prolungata persistenza nel tempo) **con un test** molecolare (tampone) negativo eseguito dopo almeno 3 giorni senza sintomi;
- **casi positivi a lungo termine** → in assenza di sintomi da almeno una settimana, possono interrompere l’isolamento dopo **max 21 giorni** dalla comparsa dei sintomi anche se continuano a risultare positivi al test molecolare (tampone). Questo criterio può essere modulato dalle autorità sanitarie tenendo conto dello stato immunitario delle persone interessate (nei pazienti immunodepressi il periodo di contagiosità può essere prolungato);
- **contatti stretti asintomatici** → devono fare una **quarantena di 14 giorni** dall’ultimo contatto con un caso positivo accertato, **oppure una quarantena 10 giorni** dall’ultimo contatto **con un test** antigenico o molecolare (tampone) effettuato il decimo giorno.

BIBLIOGRAFIA

1] Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 - *Engl J Med* 2020;382:727-33

2] Yaseen M. Arabi, Hanan H. Balkhy, Frederick G. Hayden et al. Middle East Respiratory Syndrome - *N Engl J Med* 2017; 376:584-594

- 3] Istituto Superiore di Sanità – Epicentro. Tutto sulla pandemia di SARS-CoV-2; sito in progress, con aggiornamento in tempo reale.
- 4] Report of novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan City. Wuhan Municipal Health Commission, 2020 (<http://wjw.wuhan.gov.cn>)
- 5] Angping Yao, Yutong Song, Yong Chen et al. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus Yao et al. *Cell* 2020; 183: 730–38
- 6] Miriam M. Medina-Enríquez, Sandra Lopez-León, et al. ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2 *Cell Biosci* (2020) 10:148 <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00519-8>
- 7] Shah V K, Fimal P, Alam A et al. Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past Review article. *Front. Immunol.*, 07 August 2020 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01949>
- 8] Hugo Zeberg, Svante Pääbo The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals – *Nature*; 2020; 587: 610-612
- 9] Ben Hu, Hua Guo, Zheng-Li Shi Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 *Nature Reviews Microbiology* 2021; 19: 141 – 154
- 10] Wu, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579, 265–269
- 11] Leora R. Feldstein, Erica B. Rose, Steven M. Horwitz et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents - *N Engl J Med* 2020; 383:334-346
- 12] Xiaoxia Lu et al SARS-CoV-2 Infection in Children - *N Engl J Med* 2020; 382:1663-1665
- 13] Centers for Disease Control and Prevention - About Variants of the Virus that Causes COVID-19 - Updated Apr. 2, 2021
- 14] What do we know about Immunity to SARS-CoV-2? Implications for Public Health Policies A Report of the Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19 (GCMSC) – Febbraio, 2021
- 15] Matthew Zirui Tay¹, Chek Meng Poh, Laurent Rénia et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention – *Nature reviews .Immunology* 2020; 20: 363 – 72
- 16] Marot S, Malet I, Leducq V et al. - Rapid decline of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among infected healthcare workers NATURE COMMUNICATIONS | (2021) 12:844 | <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21111-9>
- 17] Carly G. K. Ziegler, Vincent N. Miao, Anna H. Owings, et al. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19 - bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.20.431155>; this version posted February 20, 2021
- 18] Russell AW, Moldoveanu Z, Ogra PL, Mestecky J Mucosal immunity in COVID-19: a neglected but critical aspect of SARS-CoV-2 infection *Frontiers in Immunology* – Perspective 30 nov. 2020 – doi:10.3389/fimmu.2020.611337
- 19] Kissler AM, Tedijanto C, Goldstein E et al Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period *Science* 2020; May 22;368(6493):860-868. doi: 10.1126/science.abb5793

- 20] Saad-Roy CM, Wagner CE, Baker RE et al Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years *Science* 2020; 370: 811-818
- 21] - www.thelancet.com/respiratory Vol 8 December 2020
- 22] Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020;52:910-41.
- 23] Dörner T, Radbruch A. Antibodies and B cell memory in viral immunity. *Immunity* 2007;27:384-92
- 24] Deng W, Bao L, Liu J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science* 2020;369:818
- 25] Baric RS Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant DOI: 10.1056/NEJMcibr2032888
- 26] Supriya Ravichandran¹, Youri Lee¹, Gabrielle Grubbs¹ et al Longitudinal antibody repertoire in “mild” versus “severe” COVID-19 patients reveals immune markers associated with disease severity and resolution *Sci. Adv.* 2021; 7 : 1 – 15
- 27] John P. Moore, Paul A. Offit, SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants *JAMA* Published online January 28, 2021
- 28] Sebastian Havervall, Axel Rosell, Mia Phillipson, PhD et al Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers *JAMA* Published online April 7, 2021
- 29] Sivan Haia Perl, Atara Uzan-Yulzari, Hodaya Klainer, et al. SARS-CoV-2–Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women *JAMA* Published online April 12, 2021
- 30] Rita rubin COVID-19 Vaccines vs Variants—Determining How Much Immunity Is Enough *JAMA* 2021; 325: 1241 .1243
- 31 Ewen Callaway Fast-spreading Covid variant can elude immune responses *Nature* | Vol 589 | 28 January 2021 | 501
- 32 Jennie S. Lavine, Ottar N. Bjornstad, Rustom Antia Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity *Science* 2021, 371: 741–745
- 33] Ahmad Alimadadi, Sachin Aryal, Ishan Manandhar, et al Artificial intelligence and machine learning to fight COVID-19 *Physiol Genomics* 52: 200 –202, 2020
- 34] Florian Krammer SARS-CoV-2 vaccines in development *Nature* 2020; **586**: 516–527
- 35] <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-march-29-2021>
- 36] Charles A. Janeway Jr. Pillars Article: Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1989. 54: 1–13 *J Immunol* November 1, 2013, 191 (9) 4475-4487
- 37] Andreas Greinacher, Thomas Thiele et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination published on April 9, 2021, at *NEJM.org*. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
- 38] Marie Scully, M.D., Deepak Singh, B.Sc et al Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 published on April 16, 2021, at *NEJM.org*. DOI: 10.1056/NEJMoa2105385
- 39] S. Muenst, H. Laubli, S. D. Soysal, et al The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts *Journal of Internal Medicine*, 2016, 279; 541–562
- 40] R. Rubin COVID-19 Vaccines vs Variants—Determining How Much Immunity Is Enough *JAMA* 2021; 325: 1242-1243

41] A. PILOTTO, L. FERRUCCI Verso una definizione clinica della fragilità: utilità dell'approccio multidimensionale G GERONTOL 2011;59:125-129

Piccolo glossario

SARS-CoV-2: acronimo dall'inglese *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

COVID-19: acronimo dell'inglese *COronaVIrus Disease 19*, conosciuta anche come malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2 o malattia da coronavirus 2019.

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

SARS: acronimo di *severe acute respiratory syndrome* in inglese o sindrome respiratoria acuta grave

MERS: acronimo di *Middle East Respiratory Syndrome* o sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus (conosciuta anche come influenza "cammello") è una patologia causata dal coronavirus MERS-CoV.

ACE2: enzima 2 convertitore dell'angiotensina

ARDS: sindrome da distress respiratorio acuto

IL: interleuchina

TNF: Tumor Necrosis Factor

Th-17: le cellule T helper 17 cells (T_H17) sono un subset di linfociti Thelper pro-infiammatori, che producono interleuchina 17.

TLR: i Toll-Like Receptor TLR (in italiano Recettori Toll-simili) sono una classe di proteine che giocano un ruolo chiave nella difesa dell'organismo, in particolare nell'immunità innata.

PAMP: acronimo di *Pathogen Associated Molecular Patterns* (profili molecolari associati ai patogeni)

NET: i Neutrophil Extracellular Traps sono filamenti di materiale nucleare derivato da granulociti neutrofilo e presente nell'ambiente extracellulare in risposta a stimoli infiammatori.

DOMANDE A RISPOSTA MULTIPLA

1. La risposta immunitaria al virus SARS-CoV-2 è:

- a) cellulo mediata
- b) anticorpo mediata
- c) mediata dalle citochine
- d) tutte le precedenti

2. In un soggetto guarito da COVID-19:

- a) è possibile la reinfezione
- b) non è possibile la reinfezione
- c) la reinfezione vuol dire che il paz. era immunodepresso
- d) nessuna delle precedenti

3. Gli anticorpi neutralizzanti in corso di COVID-19:

- a) hanno valore prognostico
- b) indicano una efficace risposta dei linfociti B
- c) compaiono solo al termine della tempesta citochinica
- d) inducono ADE

4. *Antibody-Dependent Enhancement* indica:

- a) danno biologico indotto da anticorpi
- b) possibile facilitazione per il virus di penetrare nelle cellule bersaglio.
- c) aggregazione di neutrofilo dopo formazione di NET
- d) tutte le precedenti

5. Possono i vaccini contro SARS-CoV-2 essere utili per l'instaurarsi di una endemia?

- a) sì
- b) mai
- c) solo se vengono somministrati in territori ad alto rischio
- d) dipende dallo stato di nutrizione della popolazione

Risposte esatte: 1/c - 2/a - 3/b - 4/b - 5/a

10. COMPLICANZE METABOLICHE IN CORSO DI INFEZIONE DA VIRUS COVID-19

Marco Bertolotti

Professore Ordinario di Medicina Interna, Unità Operativa Complessa di Geriatria, Ospedale Civile di Baggiovara, AOU di Modena.

Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia.

Riassunto

La pandemia dell'infezione da COVID-19 ha avuto un impatto devastante in termini sanitari e sociali. Allo stesso modo, le malattie metaboliche ad alta prevalenza (obesità, dislipidemia, diabete mellito, e più in generale quello che va sotto il nome di Sindrome Metabolica) continuano a rappresentare un importante fattore di rischio per mortalità, soprattutto cardiovascolare, e in termini di morbilità e ridotta qualità di vita.

È importante saper riconoscere, da un lato, il possibile impatto esercitato dall'infezione da SARS-CoV-2 su una serie di processi metabolici, con possibile ruolo con-causale nei confronti di alcune forme di dismetabolismo, e, dall'altro, l'influenza negativa esercitata dalla coesistenza di disordini metabolici (obesità, ma non solo) sull'andamento della malattia da COVID-19. Una gestione estremamente attenta e competente di queste situazioni è indispensabile, per un corretto approccio nei confronti di questa nuova emergenza sanitaria.

Introduzione

Questo capitolo si prefigge di richiamare alcune delle alterazioni più rilevanti descritte a carico delle principali vie metaboliche in corso di infezione da virus SARS-CoV-2 (COVID-19).

L'impatto epidemiologico della pandemia in corso è evidente. Anche se le più temibili complicanze della malattia sono evidentemente a carico dell'apparato respiratorio e cardiovascolare, negli ultimi mesi sono state descritte diverse alterazioni a carico del metabolismo, soprattutto glucidico e lipidico; tali interrelazioni sono estremamente interessanti, non solo dal punto di vista speculativo e dei meccanismi fisiopatologici, ma anche per le loro possibili ricadute di tipo clinico. Infatti, si è visto, da un lato, che l'infezione da COVID-19 di per sé può rappresentare un fattore di rischio per diversi disordini metabolici, attraverso meccanismi molecolari che in alcuni casi sono stati definiti o anche solo ipotizzati; d'altro canto, appare oramai accertato che pazienti affetti da malattie metaboliche quali l'obesità, il diabete mellito e le dislipidemie presentano una prognosi peggiore in corso di malattia da COVID-19.

Le **Tabelle 1** e **2** riassumono in modo schematico alcuni elementi di questa interrelazione bidirezionale; tali interazioni assumono particolare rilievo considerando l'elevata prevalenza, nella popolazione generale, di queste condizioni, e giustifica una particolare attenzione nei confronti degli aspetti metabolici, e della necessità di una loro corretta gestione, nei Pazienti affetti.

Tabella 1

Alterazioni metaboliche indotte dall'infezione da SARS-CoV-2	
<input type="checkbox"/>	Aumento citochine circolanti
<input type="checkbox"/>	Danno diretto o indiretto a carico della beta-cellula pancreatica
<input type="checkbox"/>	Ridotta sensibilità all'insulina
<input type="checkbox"/>	Aumentata incidenza di chetoacidosi diabetica (dubbio)
<input type="checkbox"/>	Effetto citotossico sull'epatocita con accumulo lipidico (steatosi)

Tabella 2

Fattori condizionanti il decorso del COVID-19 in pazienti con disordini metabolici	
<input type="checkbox"/>	Alterazioni della funzionalità respiratoria in soggetti con obesità (insufficienza respiratoria restrittiva, aumento della resistenza nelle vie aeree, ostacolo agli scambi gassosi)
<input type="checkbox"/>	Aumento del rischio cardiovascolare legato alle varie componenti della sindrome metabolica (diabete e dislipemia, ipertensione)
<input type="checkbox"/>	Documentato aumento della suscettibilità a coinfezioni e a complicanze respiratorie nei soggetti con diabete, verosimilmente in rapporto ad alterata risposta ad agenti infettivi
<input type="checkbox"/>	Stato di ipercoagulabilità/trombofilia amplificato dal disordine metabolico
<input type="checkbox"/>	Condizione infiammatoria sistemica da "tempesta citochinica" (ruolo delle adipocitochine) e stress ossidativo
<input type="checkbox"/>	Aumento delle comorbilità epatiche e cardiovascolari nel paziente con NAFLD/MAFLD

Diabete Mellito

Alterazioni fisiopatologiche predisponenti associate alla malattia da COVID-19

La presenza di diabete mellito in associazione alla infezione da virus SARS-CoV-2 è, verosimilmente, la risultante di una serie di meccanismi legati alla infezione virale in un contesto di suscettibilità individuale alla malattia.

L'iperglicemia probabilmente riconosce una genesi multifattoriale che coinvolge sia alterazioni nella produzione e secrezione pancreatica di insulina, che un ridotto utilizzo di glucosio da parte dei tessuti. La possibilità che l'infezione virale condizioni un danno sulla beta-cellula pancreatica è stata indagata anche se le evidenze sperimentali al riguardo non sono definite. Un eventuale danno cellulare potrebbe essere indotto dalla "tempesta citochinica" presente in corso di infezione, in alternativa, o in associazione, ad un effetto citotossico specifico da parte del virus SARS-CoV-2. La presenza della proteina *Angiotensin-Converting-Enzym-2* (ACE2), uno dei principali recettori in grado di riconoscere il SARS-CoV-2, sulla membrana cellulare della beta-cellula, potrebbe rivestire un ruolo patogenetico in tale senso.

Inoltre, in corso di infezione da COVID-19 è stata riportata una elevata prevalenza di cheto-acidosi diabetica. Tuttavia, anche in questo caso è difficile dimostrare un chiaro rapporto di tipo eziopatogenetico, ed è possibile che la presenza di cheto-acidosi si manifesti anche in assenza di iperglicemia e, come accennato in precedenza, in rapporto allo stato infiammatorio sistemico.

Anche se la larga maggioranza di pazienti diabetici con COVID-19 presentano diabete mellito di tipo 2, studi condotti su dati amministrativi e in popolazioni di età pediatrica suggeriscono che l'infezione da SARS-CoV-2 possa associarsi anche alla comparsa di diabete di tipo 1.

Inoltre, altre alterazioni sistemiche, quali la disidratazione, la frequente sovrapposizione ad una insufficienza renale acuta e la compromissione degli scambi respiratori, che non consente un adeguato compenso della acidosi, potrebbero giocare un ruolo di rilievo così come, in generale, patologie intercorrenti sia a genesi infettiva che non.

Le stesse alterazioni (presenza di citochine, alterazioni del bilancio idroelettrolitico) verosimilmente comportano una ridotta utilizzazione di glucosio da parte dei tessuti periferici. La presenza di obesità potrebbe contribuire ad amplificare queste alterazioni attraverso una condizione di insulino-resistenza. Alterazioni del profilo citochinico, in particolare ridotti livelli di adiponectina, sono state descritte come elementi patogenetici. Questa componente potrebbe essere amplificata dall'atrofia muscolare legata all'allettamento e alla immobilizzazione, che talora si manifesta con quadri di sarcopenia conclamata [*La sarcopenia è il progressivo declino della massa e della forza muscolare dovuto normalmente all'invecchiamento del corpo umano o a effetti di alcune patologie*].

Impatto della presenza di diabete mellito sul decorso della malattia COVID-19

Diverse evidenze clinico-sperimentali, così come studi di revisione della letteratura, hanno documentato come il diabete rappresenti un fattore di rischio per l'infezione virale asintomatica, così come di outcomes negativi, legati alla malattia quali l'ospedalizzazione, la necessità di cure di tipo intensivo includendo la ventilazione assistita e il ricorso all'emodialisi, problemi cardiaci e vascolari e, in ultima analisi, un aumento della mortalità.

Le ragioni alla base di una peggiore prognosi dell'infezione da SARS-CoV-2 in soggetti diabetici sono diverse: l'*iperglicemia* in sé può facilitare l'insorgenza di infezioni in generale, e in modo particolare a livello dell'apparato respiratorio, anche attraverso una riduzione delle risposte dell'organismo nei confronti degli agenti infettivi. Studi sui livelli circolanti di HbA1c sembrano confermare questa associazione.

In realtà, questo rapporto sembra dimostrato per altre infezioni respiratorie da agenti virali, mentre i dati sulla infezione da COVID-19 sono più controversi. La presenza di diabete non sembra aumentare il rischio di contrarre l'infezione, ma potrebbe essere messo in relazione a forme più severe della malattia. Studi epidemiologici hanno evidenziato quadri clinici più impegnativi, soprattutto a livello polmonare, alterazioni bioumorali più rilevanti e anche aumento della mortalità. In parallelo, si è visto che la prevalenza di diabete e di obesità è più elevata nei pazienti con malattia COVID-19 che richiede ospedalizzazione, rispetto a quelli non ospedalizzati.

Anche *fattori anagrafici* sembrano avere un ruolo di rilievo. Il *Sesso maschile e l'età avanzata* in generale rappresentano fattori prognostici negativi per l'infezione da COVID-19, e d'altro canto i pazienti con COVID affetti da diabete presentano un'età media superiore, rispetto ai non diabetici. Inoltre, pazienti diabetici e anziani, tendono ad avere maggior prevalenza di complicanze legate al diabete, in rapporto ad una maggior durata della malattia. Infine, *popolazioni di etnia non caucasica* (afroamericana, asiatica, ispanica) sembrano presentare prognosi peggiore, indipendentemente da fattori economici o legati allo stile di vita.

Le co-morbilità associate al diabete meritano inoltre di essere prese in considerazione: fra queste le più frequenti sono rappresentate dall'obesità (vedi oltre), dall'ipertensione arteriosa, dalle malattie cardiovascolari in generale e da uno stato protrombotico. Quest'ultimo infatti interagisce in modo potenzialmente pericoloso con le alterazioni della coagulazione e lo stato pro-infiammatorio e di stress ossidativo indotte dal COVID-19.

Aspetti clinici

Quanto descritto in precedenza sottolinea, fra l'altro, l'importanza di pervenire ad una corretta identificazione di un preesistente stato di diabete mellito in pazienti con malattia da COVID-19. Ciò potrebbe rivelarsi problematico in presenza di valori modestamente alterati degli indici di controllo glucidico e in soggetti pauci-sintomatici.

Dal punto di vista clinico e semeiologico, la sintomatologia del diabete non presenta caratteristiche specifiche in corso di infezione da COVID-19 anche se la sovrapposizione di uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico tipico di entrambe le condizioni, può manifestarsi con la comparsa di quadri clinici e bioumorali particolarmente severi, quali la presenza di manifestazioni trombotiche o di alterazioni marcate degli indici biochimici di flogosi.

In generale, in pazienti con diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2, con malattia da COVID-19, è raccomandato un controllo particolarmente attento dei livelli glicemici; si potrebbe dire, più in generale, che sia importante mantenere un monitoraggio accurato delle condizioni cliniche e del quadro bioumorale per giungere ad una diagnosi tempestiva delle complicanze, potenzialmente molto severe.

Obesità e Sindrome Metabolica

Impatto della presenza di obesità e di una sindrome metabolica sulla prognosi della malattia COVID-19

La presenza di obesità sembra associarsi ad una aumentata suscettibilità, e a un decorso più severo, della malattia da infezione SARS-CoV-2. Questo aspetto assume un rilievo particolare, considerando che in molte parti del mondo dove la malattia da COVID-19 è diffusa, l'obesità rappresenta un problema sanitario importante.

Inoltre, l'obesità si trova spesso inserita in un contesto di una sindrome metabolica, vale a dire in associazione a condizioni, quali il diabete mellito, la dislipidemia (per le quali si rimanda ai paragrafi relativi) o l'ipertensione arteriosa, che rappresentano fattori di rischio riconosciuti per un peggior andamento del COVID-19.

Il ruolo patogenetico dell'obesità in questo contesto non è stato chiarito con precisione. Soggetti con obesità, soprattutto di grado severo, tendono ad avere una aumentata suscettibilità verso le infezioni da vettori virali. Questo potrebbe essere in rapporto allo stato pro-infiammatorio che caratterizza l'eccesso di tessuto adiposo "bianco", e che verosimilmente condiziona una alterata risposta immune, sia innata che di tipo adattativo. La presenza di tessuto adiposo in eccesso inoltre favorisce la comparsa di alterazioni metaboliche importanti, quali

la ridotta sensibilità all'insulina e la comparsa di diabete mellito di tipo 2, che a loro volta possono contribuire alla instaurazione di un contesto pro-infiammatorio e procoagulativo, come precedentemente accennato.

Oltre ad associarsi ad una riduzione della "fisiologica" risposta immune, nell'obesità sembra verificarsi, in corso di altre infezioni virali, una aumentata risposta citochinica che, come è noto, rappresenta uno dei principali fattori di aggravamento anche del COVID-19.

Inoltre, è stato dimostrato che le cellule del tessuto adiposo esprimono i recettori ACE2, per i quali è stata dimostrata una significativa interazione con il virus SARS-CoV-2 con un ruolo patogenetico importante nell'infezione; *pertanto la presenza di tessuto adiposo in eccesso potrebbe condizionare una aumentata suscettibilità alla malattia.*

In aggiunta alle complicanze di ordine metabolico, ben note e caratterizzate, si deve richiamare l'impatto estremamente importante dell'obesità sulla funzionalità respiratoria, che si manifesta sotto forma di insufficienza respiratoria restrittiva, ipertensione polmonare, sindrome da apnee notturne e, in generale, con una maggior suscettibilità verso forme più severe delle malattie dell'apparato respiratorio.

La disfunzione respiratoria associata all'obesità è in rapporto ad una alterata meccanica ventilatoria, spesso associata ad un aumento delle resistenze a carico delle vie aeree, ad una compromissione degli scambi gassosi e ad una riduzione dei volumi polmonari. A questo si aggiunge la ridotta efficienza dei muscoli respiratori, accentuata dal quadro sarcopenico frequentemente presente in corso di infezione.

Dati epidemiologici suggeriscono inoltre un rapporto fra presenza di sindrome metabolica, di cui l'obesità rappresenta spesso l'elemento più saliente, e COVID-19. Pazienti con sindrome metabolica, o che presentano alcune componenti di questa, hanno una elevata suscettibilità alla infezione da SARS-CoV-2. In particolar modo, il BMI elevato, la presenza di diabete ovvero livelli elevati di emoglobina glicata (HbA1c) si associano ad un aumentato rischio di infezione, mentre valori elevati di HDL-colesterolo o di Apoproteina A (il principale componente strutturale delle HDL stesse) sembrano avere un significato protettivo.

La presenza di diabete, obesità o ipertensione inoltre si associa in modo statisticamente significativo ad una maggiore severità della malattia da COVID-19, come dimostrato da studi epidemiologici e di meta-analisi.

Le alterazioni precedentemente accennate in corso di obesità potrebbero essere in un rapporto causale con la presenza di una condizione di insulino-resistenza, e conseguentemente all'instaurarsi di una sindrome metabolica.

Vale la pena ricordare in questo contesto le alterazioni nel bilancio fra le varie molecole prodotte dal tessuto adiposo; fra queste, un aumento di diverse interleukine, il TNF-alfa, la leptina, il PAI-1, gli acidi grassi liberi, e una riduzione dei livelli di adiponectina, la principale adipocitochina con effetti metabolici che possiamo considerare protettivi nei confronti del rischio cardiovascolare. Queste alterazioni, direttamente o indirettamente attraverso l'instaurarsi di una insulino-resistenza, possono condizionare l'insorgenza di dislipidemia, diabete e ipertensione arteriosa e conseguentemente di un aumentato rischio cardiovascolare che rende l'organismo più vulnerabile nei confronti della infezione da SARS-CoV-2.

Aggiungiamo a quanto sopra esposto il ruolo molto importante delle alterazioni descritte, in particolare delle "tempeste citochinica", nel determinare uno stato pro-trombotico, che può rappresentare un importante substrato per alcune complicanze particolarmente temibili della malattia da COVID-19, quali la trombosi venosa profonda e soprattutto la tromboembolia polmonare.

Aspetti clinici

La *presenza di obesità*, così come degli altri aspetti della sindrome metabolica, è un elemento da tenere in attenta considerazione nei pazienti con infezione da COVID-19 e che deve essere sempre quantificato attraverso misurazioni antropometriche di uso comune, quali la determinazione del Body Mass Index (BMI) e della circonferenza vita. La presenza di un BMI elevato è un fattore prognostico importante, significativamente associato alla necessità di ospedalizzazione ovvero di ricorso alla ventilazione meccanica.

La *rilevazione della pressione arteriosa* nel contesto dei restanti parametri vitali, assieme alla valutazione degli indici bioumorali di controllo dell'assetto glucidico e lipidico, saranno evidentemente fondamentali.

Alla luce del contesto clinico, frequentemente caratterizzato da una maggiore severità, la presenza di obesità o

di altre componenti della sindrome metabolica dovranno suggerire una particolare attenzione nel monitoraggio delle condizioni del paziente e, in caso di sospetto, il sollecito ricorso ad una diagnostica specifica per confermare la presenza di malattia cardiovascolare acuta, ivi incluse le patologie tromboemboliche.

In questo contesto, considerando che l'ipertensione arteriosa rappresenta una componente rilevante della sindrome metabolica, pur non essendo una malattia metabolica in senso stretto, meritano un particolare accenno le considerazioni che sono state poste in questi mesi sul rapporto fra ACE2 e l'infezione da SARS-CoV-2. La proteina ACE2 svolge attività recettoriale nei confronti del virus, favorendone l'internalizzazione nella cellula. *Considerando che l'espressione di ACE2 è incrementata, in modelli sperimentali, in corso di trattamento con farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, quali gli ACE-inibitori e i sartani*, sono state espresse delle preoccupazioni relativamente alla terapia con farmaci di queste categorie in corso di infezione COVID-19. I successivi dati della letteratura, in particolare studi di meta-analisi condotti su un volume di dati rilevante, hanno escluso in modo assolutamente convincente che vi possa essere un impatto negativo da parte di ACE-inibitori e sartani, mostrando anzi un trend protettivo nei confronti della mortalità. La comunità scientifica è concorde nel raccomandare che l'uso di questi farmaci non sia sospeso in caso di infezione.

Epatopatia steatosica non-alcolica (NAFLD)

Meccanismi di danno epatocellulare in corso di COVID-19

Gli aspetti di danno evidenziato in corso di infezione da SARS-CoV-2 sono caratterizzati da infiammazione lobulare e portale, presenza di necrosi e apoptosi focale, e anche steatosi di grado moderato. È verosimile che il virus possa esplicare effetti citopatici diretti, legati ad una disfunzione mitocondriale e ad uno stress ossidativo, entrambi meccanismi patogenetici riconosciuti per la genesi della steatosi epatica. Altri meccanismi, quali la “tempesta citochinica” che si verifica in corso di infezione virale e l'attivazione di alcune vie di “*signaling*” intracellulare, [*processo di comunicazione che regola le attività di base delle cellule e coordina tutte le azioni cellulari*] quali l'attivazione di mTOR [La mTOR (*acronimo di mechanistic target of rapamycin, bersaglio meccanicistico della rapamicina, precedentemente noto come mammalian target of rapamycin, bersaglio della rapamicina nei mammiferi*) è una protein-chinasi che fosforila serina e treonina che regola la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule, la sintesi proteica e la trascrizione].

Il riscontro morfologico di particelle virali a livello del fegato e dei rami portali conforta l'ipotesi di un danno diretto da parte del virus, così come la documentazione dell'espressione della proteina ACE2 a questo livello, anche se i riscontri in letteratura non sono sempre coerenti.

L'ipossia cellulare legata all'insufficienza respiratoria associata al COVID-19 può inoltre rivestire un ruolo di rilievo.

In alcuni soggetti con il COVID-19 deceduti, l'autopsia ha rivelato la presenza di una steatosi epatica, sia macro-che microvescicolare. In questi casi, chiaramente, non è sempre possibile determinare se la steatosi sia realmente indotta dall'infezione oppure sia preesistente, considerando l'elevata prevalenza di questa condizione nella popolazione generale. Anche una componente legata alla terapia farmacologica, in particolare con corticosteroidi, può essere presente.

Infezione COVID-19 nel paziente con NAFLD

La NAFLD è l'epatopatia più frequente nei paesi industrializzati. La nosografia più recente tende ad identificarla con la definizione di *Metabolic (dysfunction) Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)*, che la caratterizza con una connotazione non più in senso negativo, vale a dire come condizione che si manifesta in assenza di consumo alcolico significativo, ma in senso positivo, cioè associata a disfunzioni metaboliche.

Indipendentemente da questi aspetti nosologici, la prevalenza estremamente elevata di questa forma di epatopatia dismetabolica, rende estremamente probabile la sua associazione con altre malattie, fra cui l'infezione da COVID-19.

Diverse evidenze sperimentali hanno dimostrato che la presenza di NAFLD rappresenta un fattore di rischio

indipendente per la progressione della malattia da COVID-19. La NAFLD associata ad una obesità, aumenta il rischio di un decorso più severo dell'infezione virale.

Le considerazioni poste nei paragrafi precedenti a proposito dell'obesità, della sindrome metabolica e del diabete possono venire riproposte anche riguardo al rapporto fra NAFLD e COVID-19, e le alterazioni descritte, quali la resistenza all'azione dell'insulina e lo stato infiammatorio legato alla presenza di citochine, possono sicuramente giocare un ruolo di rilievo.

Inoltre, alterazioni del metabolismo epatico dei trigliceridi potrebbero avere risvolti negativi sia sul versante metabolico in senso stretto, che sulla componente infiammatoria e sulla fibrosi. Questo potrebbe comportare, per tornare sugli aspetti più specificamente legati alla patologia epatica, un aumentato rischio di progressione dell'epatopatia in corso di COVID-19.

Aspetti clinici

La presenza di NAFLD/MAFLD in corso di COVID-19 potrà essere sospettata sulla scorta dei dati bioumorali, quali le alterazioni degli indici epatici, in particolare le ALT, e del quadro clinico. Oltre alla presenza delle altre componenti della sindrome metabolica, sarà frequente la presenza di epatomegalia. Dal punto di vista dell'esame obiettivo sarà fondamentale la corretta esecuzione della palpazione del margine inferiore del fegato, in associazione alla percussione del margine superiore. L'associazione di queste due manovre consente la corretta diagnosi differenziale fra epatomegalia e semplice abbassamento del viscere epatico, condizione frequente in caso di broncopatia cronica ostruttiva ad espressione enfisematosa. La palpazione del fegato consente di apprezzare le caratteristiche del margine inferiore, che si presenterà di consistenza variabile a seconda della presenza o meno di componente infiammatoria e/o fibrotica.

La diagnostica strumentale potrà confermare il quadro di steatosi, attraverso l'esecuzione di una ecografia addominale che mostrerà le caratteristiche tipiche di questa condizione (iperecogenicità del parenchima epatico, attenuazione del fascio ultrasonoro). L'indagine elastografica potrà valutare il grado di fibrosi. Indagini di livello superiore (TC, RM) potranno essere indicate in situazioni cliniche particolari quali la presenza di lesioni nodulari.

Dislipidemie

Relazioni fisiopatologiche fra COVID-19 e ipercolesterolemia

Le alterazioni del metabolismo lipidico sono estremamente frequenti. L'ipercolesterolemia familiare è una condizione ad elevata prevalenza e le forme di tipo poligenico, in cui non è documentabile una trasmissione di tipo mendeliano, hanno una prevalenza ancora maggiore. La possibilità che pazienti con infezione da COVID-19 siano portatori di ipercolesterolemia è pertanto molto elevata.

Il fatto che la presenza di ipercolesterolemia, soprattutto se di tipo familiare, rappresenti di per sé un importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari e per aumentata mortalità, giustifica una particolare attenzione nei confronti di questa condizione.

La possibilità che il virus SARS-CoV-2 induca importanti alterazioni a carico del metabolismo glucidico e della sensibilità all'insulina è stata accennata nei precedenti paragrafi e sicuramente può avere un impatto significativo anche su alterazioni del metabolismo lipidico.

Nell'ipercolesterolemia familiare è possibile che la presenza stessa di varianti del recettore per le LDL possa condizionare una alterata risposta immunitaria nei confronti della infezione da COVID-19, come è stato suggerito per altre infezioni virali. È interessante ricordare che anche infezioni da batteri quali la *Chlamydia Pneumoniae* si associno ad un aumentato rischio di cardiopatia ischemica in pazienti con ipercolesterolemia familiare.

È ampiamente riconosciuto come alterazioni dell'assetto coagulativo, inclusa la presenza di valori elevati di lipoproteina (a), possano rappresentare fattori di rischio per eventi cardiovascolari acuti, soprattutto nei pazienti portatori di ipercolesterolemia familiare. Questo rappresenta un ulteriore elemento di rilievo, considerando che l'infezione da SARS-CoV-2 si associa essa stessa ad uno stato pro-coagulativo, che verosimilmente gioca un

ruolo molto importante nella evoluzione clinica della malattia, nelle complicanze tromboemboliche e in ultima analisi nella prognosi dei pazienti con COVID-19. Le interrelazioni fra ipercolesterolemia, soprattutto di tipo familiare, e malattia da COVID-19 sono quindi diverse e, oltre ad essere estremamente interessanti dal punto di vista scientifico, presentano risvolti clinici potenzialmente importanti.

Aspetti clinici, semeiologici e gestione del paziente con ipercolesterolemia e infezione COVID-19

La diagnosi clinica di dislipidemia, e in particolare di ipercolesterolemia familiare, viene suggerita sulla scorta dell'anamnesi familiare, sia per la presenza di una dislipidemia che di una malattia cardiovascolare precoce, dell'anamnesi personale, in particolare la storia di eventi cardiovascolari acuti, e dell'esame clinico. L'obiettività potrà rivelare, in alcuni casi, la presenza di accumuli abnormi di tessuto lipidico apprezzabili alla ispezione o alla palpazione, quali xantelasma e xantomi; la presenza di questi ultimi a livello tendineo, documentabile anche con esami strumentali (ecografia), rappresenta una caratteristica diagnostica importante. La presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare quali il fumo di sigaretta, l'ipertensione arteriosa, la presenza di diabete mellito o l'obesità addominale, andrà sempre accuratamente ricercata. Gli esami di laboratorio, mediante la caratterizzazione del profilo lipidico e lipoproteico, consentiranno di caratterizzare il tipo di dislipidemia e la diagnostica strumentale cardiologica e vascolare (ECG, ecocardiografia, diagnostica eco-Doppler, eventualmente TC o angiografia coronarica) consentirà di documentare l'eventuale impatto della dislipidemia a livello cardiovascolare.

L'analisi genetica potrà confermare la presenza di alterazioni specifiche, in caso di dislipidemie a trasmissione familiare.

Il clinico può inoltre avvalersi di alcuni strumenti riconosciuti dalla letteratura per confermare il sospetto diagnostico di dislipidemia familiare. Il più utilizzato fra questi è il *Dutch Lipid Clinic Score* (Tabella 3), che combina elementi di anamnesi familiare e personale, dati dell'esame obiettivo, parametri biochimici e la eventuale diagnostica genetica molecolare, consentendo una stima semiquantitativa del livello di probabilità di essere affetti da una forma di ipercolesterolemia su base monogenica.

La gestione clinica del paziente dislipidemico con COVID-19 parte dalla necessità di trattare in modo estremamente attento la dislipidemia, esattamente come gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Questo deriva dalla convinzione, suffragata dai dati della letteratura, che il paziente ipercolesterolemico sia più predisposto a sviluppare le complicanze acute della malattia da COVID-19. Allo stesso modo, pazienti con COVID-19 presentano un alto rischio di eventi cardiovascolari atero-trombotici acuti.

Le linee guida internazionali hanno recepito questi concetti, sottolineando che tali pazienti debbano essere considerati a rischio particolarmente elevato.

La terapia farmacologica nei confronti delle dislipidemie deve pertanto essere proseguita, e in alcuni casi intensificata, nei pazienti affetti da infezione da COVID-19. È interessante ricordare, a questo proposito, che diverse evidenze della letteratura, soprattutto di tipo epidemiologico, hanno documentato effetti protettivi della terapia con inibitori della HMG-CoA reduttasi [*idrossimetilglutaril-CoA reduttasi*], o statine, nei confronti delle complicanze, e della mortalità, in corso di malattia da COVID-19. Si è anche ipotizzato, sulla scorta di presupposti fisiopatologici e molecolari, che l'utilizzo di inibitori di PCSK9 [*gli inibitori di PCSK9 sono anticorpi monoclonali umani, drammaticamente efficaci: riducono infatti i livelli di LDL-C di almeno il 50-70%, indipendentemente dalla presenza di una terapia ipolipemizzante di base.*], recente arma terapeutica utilizzata in forme di ipercolesterolemia di difficile trattamento, possa avere un significato protettivo in questo contesto; tuttavia, considerando l'esperienza clinica ancora relativamente limitata con questi farmaci, tale ipotesi al momento richiede ulteriori evidenze sperimentali.

Tabella 3

Criteri per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote secondo il Dutch Lipid Clinic Network Score	
9 semplici domande per fare diagnosi, anche non genetica, e quindi nei nostri ambulatori, di ipercolesterolemia familiare eterozigote. Solo la decima domanda riguarda la genetica (va ad analizzare le mutazioni dei geni LDL-receptor, apo-B e PCSK-9). Comunque, il punteggio >8, che permette la diagnosi certa di ipercolesterolemia familiare, si può già raggiungere con le precedenti domande.	
Storia familiare	
a) Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini, <50 anni nelle donne)	Punti 1
b) Parenti di primo grado con LDL-C >225 mg/dL (o LDL-C >95° percentile)	Punti 1
c) Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	Punti 2
d) Bambini <18 anni con colesterolo LDL-C >230 mg/dL (o LDL-C >95° percentile)	Punti 2
Storia clinica	
a) Paziente con coronaropatia prematura (<55 anni negli uomini, <50 anni nelle donne)	Punti 2
b) Paziente con malattia vascolare cerebrale o periferica precoce (<55 anni negli uomini, <50 anni nelle donne)	Punti 1
Esame fisico	
a) Xantomi tendinei	Punti 4
b) Arco corneale ad età inferiore a 45 anni	Punti 4
Valori di colesterolo LDL	
LDL-C >325 mg/dL	Punti 6
LDL-C 251-325 mg/dL	Punti 5
LDL-C 191-250 mg/dL	Punti 3
LDL-C 155-190 mg/dL	Punti 1
Analisi genetica	
Mutazione causativa nota nei geni LDL-R, APO-B, PCSK-9	Punti 6
Punteggio totale _____	
Diagnosi di FH: Certa > 8 Probabile 4-8 Possibile 3-5 Improbabile 0-2	

Iperuricemia

Rapporto fra livelli di uricemia e COVID-19

Uno esteso studio di coorte condotto in ospedali cinesi ha dimostrato che, al contrario di quanto si verifica per altri marcatori di funzione renale quali la creatinina e l'azoto ureico, valori bassi, e non elevati, di uricemia sembrano associarsi ad un outcome peggiore in corso di infezione da COVID-19.

I meccanismi alla base di tale riscontro non sono ben definiti, ma potrebbero comprendere un alterato riassorbimento tubulare di acido urico, come espressione di un danno derivato dalla "tempesta citochinica"

in corso di infezione. Questo fenomeno è stato descritto in condizioni di *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), ma sembra essere anche legato alla presenza, specificamente, di virus SARS-CoV-2. Anche alterazioni del microbiota intestinale sono state chiamate in causa, per rendere conto di queste osservazioni.

Al di là delle ipotesi patogenetiche, è difficile ricavare, oggi come oggi, da queste osservazioni delle indicazioni precise sulla gestione dei pazienti con COVID-19, anche se il dato rimane di interesse e sicuramente merita ulteriori approfondimenti.

Farmaci antivirali e iperuricemia

Diverse evidenze clinico-sperimentali hanno evidenziato un rialzo nei livelli circolanti di acido urico in corso di trattamento con il farmaco antivirale Fapiravir. Questo composto è un analogo delle purine contenute negli acidi nucleici e agisce come inibitore delle RNA polimerasi di diversi virus a RNA. Per tale motivo è registrato, in alcune Nazioni (non in Italia), nel trattamento di alcune malattie causate da agenti virali di questo tipo, fra cui l'influenza.

Il meccanismo alla base del rialzo dei livelli di uricemia sembrerebbe essere rappresentato da una riduzione della escrezione urinaria di acido urico. Questo potrebbe essere mediato da effetti su alcuni trasportatori tubulari di acido urico, *Organic Acid Transporter* (OAT) 1 e 2, e *Urate Transporter 1* (URAT-1), che conducono ad una aumentata ritenzione del soluto.

Le potenziali ricadute cliniche di questo fenomeno non sono chiare, considerando che il trattamento con questo farmaco è solitamente di breve durata e gli effetti sull'uricemia sembrano reversibili dopo sospensione; in effetti i pazienti in cui sono state dimostrate queste alterazioni sono rimasti asintomatici. È comunque raccomandabile una particolare cautela, soprattutto in caso di utilizzo di farmaci antivirali di tipo purinico, in pazienti portatori di gotta o iperuricemia preesistente, ovvero di insufficienza renale cronica, condizioni peraltro che richiedono di per sé una elevato livello di attenzione clinica.

Conclusioni

Gli effetti devastanti della pandemia da COVID-19, unitamente alla elevatissima prevalenza dei disordini metabolici più comuni, giustificano il grande interesse della comunità scientifica nei confronti dei pazienti che presentano la contemporanea presenza di tali condizioni.

La ricerca scientifica degli ultimi mesi ha consentito di chiarire in buona parte i meccanismi fisiopatologici alla base delle interazioni fra virus SARS-CoV-2 e alterazioni del metabolismo intermedio, con evidenze interessanti anche dal punto di vista speculativo. La ricaduta clinica di queste acquisizioni è evidente e sottolinea la necessità di gestire con estrema attenzione e grande competenza i pazienti affetti da COVID-19 e con problemi metabolici, che hanno pagato, e stanno pagando tuttora, un pesante tributo in termini di mortalità e disabilità nel corso di questa pandemia.

Bibliografia

1. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):782-792. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2. Epub 2020 Jul 17. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):e5. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Nov;8(11):e6. PMID: 32687793; PMCID: PMC7367664.
2. Yanai H. Metabolic Syndrome and COVID-19. *Cardiol Res.* 2020 Dec;11(6):360-365. doi: 10.14740/cr1181. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33224380; PMCID: PMC7666594.
3. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Jul;16(7):341-342. doi: 10.1038/s41574-020-0364-6. PMID: 32327737; PMCID: PMC7187148.

4. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021 Jan;41(1):20-32. doi: 10.1111/liv.14730. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33190346; PMCID: PMC7753756.
5. Vuorio A, Watts GF, Kovanen PT. Familial hypercholesterolaemia and COVID-19: triggering of increased sustained cardiovascular risk. *J Intern Med.* 2020 Jun;287(6):746-747. doi: 10.1111/joim.13070. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32242993.

DOMANDE A SCELTA MULTIPLA

1. *In corso di infezione SARS-Cov-2:*
 - a) E' più comune l'associazione con diabete mellito di tipo 1
 - b) Aumenta l'utilizzo di glucosio da parte delle cellule muscolari
 - c) E' verosimile che la tempesta citochinica alteri la funzionalità della beta-cellula pancreatica
 - d) Aumenta la sensibilità all'insulina
2. *In corso di infezione Covid-19 la presenza di diabete:*
 - a) Non ha impatto sulla incidenza di altre infezioni
 - b) Si associa a ridotti tempi di ospedalizzazione
 - c) Si presenta con una ridotta incidenza di chetoacidosi
 - d) Si associa ad aumentata incidenza di infezioni respiratorie e non.
3. *Tutti i seguenti fattori rappresentano elementi prognostici sfavorevoli nel paziente diabetico con Covid-19, ad eccezione di:*
 - a) Etnia caucasica
 - b) Età avanzata
 - c) Sesso maschile
 - d) Ipertensione arteriosa
4. *Nell'obesità:*
 - a) Diminuisce la suscettibilità verso infezioni virali
 - b) L'eccesso di tessuto adiposo induce uno stato proinfiammatorio
 - c) Si riduce la risposta citochinica innescata da infezioni virali
 - d) E' presente un contesto antitrombotico e anticoagulativo
5. *Nell'obesità in corso di Covid-19:*
 - a) Il quadro di insufficienza respiratoria restrittiva peggiora la prognosi
 - b) Vengono alterate la dinamica respiratoria e la fisiologia degli scambi gassosi
 - c) La ridotta efficienza dei muscoli respiratori legata a sarcopenia contribuisce a peggiorare il quadro clinico
 - d) Tutte le precedenti affermazioni sono corrette
6. *L'epatopatia steatosica non-alcolica (NAFLD) o "dismetabolica" (MAFLD):*
 - a) Rappresenta una condizione clinica relativamente rara
 - b) Non evolve mai verso forme più severe di epatopatia
 - c) Si associa frequentemente a decorso più severo in caso di infezione virale
 - d) Tutte le precedenti affermazioni sono corrette

7. In corso di malattia Covid-19 in pazienti con sindrome metabolica la terapia con ACE-inibitori e sartani:

- Si associa ad un aumento della mortalità
- Non deve essere sospesa
- Deve essere sempre sospesa
- Deve essere sospesa solo in chi assume terapia con statine

8. Quale citochina si associa ad effetti protettivi in ambito metabolico e cardiovascolare:

- TNF-alfa
- Interleuchina-6
- Interferone-gamma
- Adiponectina

9. La presenza di ipercolesterolemia in corso di infezione Covid-19:

- Comporta un elevato rischio cardiovascolare in parte legato allo stato trombofilico
- Non deve essere trattata con statine
- E' una evenienza estremamente rara
- Non richiede trattamento specifico in caso di forma familiare

Risposte esatte: 1/c – 2/d – 3/a – 4/b – 5/d – 6/c – 7/b – 8/d – 9/a

11. L'INFEZIONE DA SARS-CoV-2

E I DANNI RENALI

Dati della letteratura

RIASSUNTO

L'infezione da SARS-CoV-2 colpisce principalmente i polmoni. Nel corso di questo anno di pandemia ci siamo accorti che il Covid può indurre effetti seri anche ad altri organi, tra i quali i reni. Questi ultimi, infatti, oggi sono riconosciuti come gli organi tra i più sensibili all'infezione, con effetti seri sia a breve che lungo termine. Una delle evoluzioni più temute è infatti l'insorgenza di una insufficienza renale cronica o l'aggravamento di una pregressa nefropatia, con il rischio di dialisi.

INTRODUZIONE

Lo spettro dei quadri clinici causati dall'infezione da COVID-19 varia dall'assenza di sintomi a una grave insufficienza respiratoria causata da quadri di polmonite (mono o bilaterale) fino all'ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) con la necessità di un supporto ventilatorio e ricovero in unità di terapia sub intensiva/intensiva. Le più comuni manifestazioni cliniche dell'infezione includono la tosse, la febbre, mialgie, l'astenia, la dispnea, tutti effetti correlabili con la presenza di infiltrati polmonari bilaterali. Oltre all'ARDS, i pazienti possono sviluppare un danno cardiaco acuto o un danno renale acuto (insufficienza renale acuta: IRA) fino allo shock che porta moltissimi di essi a dover essere ricoverati nelle terapie intensive.

Nelle recenti epidemie di SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) e MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome-related coronavirus*) l'Insufficienza Renale Acuta (IRA) era stata segnalata nel 5-15% dei casi e si associava ad un peggioramento della prognosi. I primi rapporti oggi suggeriscono una minore incidenza di IRA nei soggetti affetti da COVID-19 (3-9%), ma si registra, una maggiore frequenza di anomalie renali come: 1) microematuria (27%), 2) albuminuria (34%), 3) proteinuria (63%), 4) segni di infiammazione ed edema parenchimale nelle TAC renali (33%), 5) screezio della creatininemia (5%) e della azotemia (14%).

L'esatto meccanismo eziopatologico renale non è chiaro: i meccanismi ipotizzati includono la sepsi attraverso i meccanismi infiammatori (*tempesta citochinica*) ovvero il danno cellulare diretto determinato dal virus stesso (*isolato nelle urine di pazienti infetti*). In entrambe le precedenti epidemie l'RNA virale era stato identificato nel tessuto renale e nelle urine suggerendo il rene come potenziale bersaglio, e l'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE 2) e la di-peptidil-peptidasi (DPP4), entrambi espressi nelle cellule tubulari renali, sono stati identificati come partner di legame rispettivamente per il SARS-CoV e il MERS-CoV15.

Inoltre, lo stato di ipercoagulabilità presente nei pazienti con SARS-CoV-2 potrebbe essere responsabile in alcuni casi del passaggio dalla necrosi tubulare acuta alla necrosi corticale acuta, determinando un danno renale irreversibile.

Circa il 20% dei pazienti positivi al COVID-19 ricoverati in rianimazione necessita in genere di tecniche di CRRT (Terapia Sostitutiva Renale Continua) a una media di 15 giorni dall'inizio della malattia per l'insorgenza di Insufficienza Renale Acuta (IRA) non rispondente alla terapia medica. La CRRT comporta il filtraggio e/o la dialisi su base continua e permette una migliore gestione dei fluidi e crea meno disturbi emodinamici, anche se è più costosa della dialisi intermittente e richiede una anti-coagulazione continua piuttosto che intermittente.

L'Insufficienza Renale Acuta viene definita da un incremento dei valori di creatinina sierica di 0,3 mg/dL in 48 ore e del 50% rispetto al valore basale entro 7 giorni. Come valore basale viene considerato quello presentato dal paziente all'ingresso in ospedale.

Il danno renale acuto è classificabile in vari stadi:

- IRA stadio 1: la creatinina è 1,5-1,9 volte il valore iniziale. La produzione di urina è <0,5 ml/kg/h per 6-12 ore.

2. IRA stadio 2: la creatinina è 2-2,9 volte il valore iniziale. La produzione di urina è <0,5 mL/kg/h per >12 ore.
3. IRA stadio 3: la creatinina è 3 volte il valore iniziale oppure c'è un aumento di creatinina fino a valori >4 mg/dL. La produzione di urina è <0,3 mL/kg/h per >24 h o c'è anuria per >24 h.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'IRA nel COVID-19 sono molteplici. Alcuni dati autoptici indicano che viene colpito contemporaneamente sia l'endotelio dei polmoni che quello del rene. SARS-CoV-2, inoltre, può direttamente infettare le cellule dell'epitelio tubulare e i podociti attraverso il legame con ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*), causando una disfunzione mitocondriale, una necrosi tubulare acuta ed una glomerulopatia collassante. L'espressione di ACE-2 è stata riportata in diversi organi, tra cui il rene, il cuore e l'intestino. Comunque sia molte indicazioni cliniche confermano il fatto che circa il 40% dei pazienti ricoverati per COVID-19 manifesta una compromissione renale che si evince dall'evidenza di ematuria e proteinuria nelle urine, fatto che suggerisce la presenza di un danno alla cosiddetta "barriera glomerulare" (i glomeruli renali), verosimilmente dovuto ai processi infiammatori indotti dal virus. I glomeruli renali costituiscono, come è noto, la parte dei nefroni attraverso la quale il sangue viene continuamente (ultra)filtrato dalle sostanze tossiche, che ogni individuo fisiologicamente produce quotidianamente e che vengono eliminate normalmente dal sangue con le urine prodotte proprio grazie ai reni. Questi rilievi sembrano condizionare in modo serio la prognosi dei pazienti con COVID-19, ed infatti, in circa il 21% dei pazienti deceduti a causa del COVID-19 era presente un'insufficienza renale cronica. L'attuale trattamento dell'insufficienza renale acuta in pazienti affetti da COVID-19 comprende, oltre l'isolamento e tutte le misure protettive, la terapia di supporto generale e la terapia sostitutiva del rene (Dialisi intermittente o continua). Al momento non è disponibile una specifica terapia antivirale efficace.

Pochi studi, invece, si sono concentrati ad oggi sull'epidemiologia e sulla prognosi dei pazienti in terapia dialitica sostitutiva, cioè in dialisi extracorporea (HD) o in dialisi peritoneale (DP). Secondo uno studio recente effettuato dalla Società Italiana di Nefrologia, la percentuale di pazienti con COVID-19 in emodialisi è del 2,8% e quella dei pazienti in dialisi peritoneale del 2,4%.

Tale popolazione di pazienti risulta essere particolarmente a rischio sia per i frequenti, costanti e protratti contatti interpersonali ravvicinati, che la terapia standard (con HD) tri-settimanale comporta (inclusi lo stretto contatto del paziente emodializzato col personale sanitario e socio-sanitario durante il trasporto da e verso il centro di emodialisi), sia per lo stato di compromissione immunitaria legato alla loro condizione clinica. Inoltre, circa il 19% dei pazienti ospedalizzati con IRA da SARS-CoV-2 ha necessitato di un trattamento emodialitico sostitutivo.

In conclusione, l'importanza del coinvolgimento dei reni nell'infezione da SARS-CoV-2 si basa su due considerazioni fondamentali: (1) il tasso di mortalità dei pazienti critici COVID-19 con IRA aumenta di almeno tre volte rispetto ai pazienti che non la presentano; (2) il tropismo renale di SARS-CoV-2 è associato, oltre che allo sviluppo dell'IRA appena menzionata, anche alla severità della malattia (in sostanza alla morte precoce dei pazienti COVID-19). Una recente meta-analisi ha confermato che vi è un netto aumento del rischio di morte nei pazienti COVID-19 che sviluppano IRA. Inoltre, indipendentemente dalla mortalità, i pazienti con IRA sviluppano un'infezione da COVID-19 più severa.

L'esecuzione di un semplice esame standard delle urine con sedimento urinario, oltre che l'analisi dei principali parametri biochimici di screening renale, può aiutare il clinico a predire in tempo un coinvolgimento renale dell'infezione e porre in atto terapie utili alla salvaguardia della funzione renale. La principale sfida per il prossimo futuro sarà proprio quella di individuare terapie specifiche per i pazienti che presentano un danno renale in associazione all'infezione da SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFIA

1. Grandaliano G- <https://www.policlinicogemelli.it/news-eventi/covid-19-i-rischi-per-i-pazienti-con-insufficienza-renale-e-le-strategie-di-prevenzione/> 17/04/2020
2. Lili Chan, Judy Hindi, and Girish N. Nadkarni. "COVID-19: The Kidneys Tell a Tale". *American Journal of Kidney Diseases*; S0272-6386(20) 31092-1, December 17th 2020 ([https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(20\)31092-1/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(20)31092-1/fulltext))
3. Fabian Braun, Marc Lütgehetmann, Susanne Pfefferle, Milagros N Wong, Alexander Carsten, Maja T Lindenmeyer, Dominik Nörz et al. "SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury". *The Lancet*; 396 (10251): 597-598, August 29th 2020 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431179/>)
4. Ida Gagliardi, Gemma Patella, Ashour Michael, Raffaele Serra, Michele Provenzano, Michele Andreucci. "COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice". *J Clin Med*; 9 (8): 2506, August 4th 2020 (<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2506/htm>)
5. Amanda J. Vinson, Anita S. Chong, Deborah Clegg, Christine Falk, Bethany J. Foster et al. "Sex matters – Covid-19 in kidney transplantation". *Kidney Int*; S0085-2538 (20): 31545-3, Jan 4th 2021 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7783460/>)
6. Oliver Gross, Onnen Moerer, Manfred Weber, Tobias B Huber, Simone Scheithauer. "COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications ?" *The Lancet*; 395 (10236): e87-e882020, May 16th 2020 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202828/>)

12. LA RADIOLOGIA IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2

1) Raffaella Motta, 2) Giulia Fichera, 3) Chiara Giraud

1) Professore Associato di Diagnostica per immagini 2) Medico in formazione specialistica 3) Medico in formazione specialistica

Istituto di Radiologia- Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova- Azienda Università Ospedale di Padova

RIASSUNTO

Questo capitolo ha lo scopo di fornire al lettore una comprensione del ruolo delle metodiche di imaging radiologico nella diagnosi, nel monitoraggio e nel *follow-up* dei pazienti affetti da polmonite da COVID-19.

Descriveremo i reperti visualizzabili con le differenti tecniche diagnostiche (radiografia, tomografia computerizzata ed ecografia) con l'obiettivo di familiarizzare con l'aspetto delle principali manifestazioni di questa nuova patologia.

È fondamentale comprendere che il riconoscimento precoce della malattia può favorire l'adeguato isolamento del paziente, garantendo l'attuazione delle norme di contenimento, e può accelerare l'inizio delle cure dell'ammalato.

INTRODUZIONE

Nel Dicembre 2019 la città di Wuhan, provincia dell'Hubei (Cina), divenne il centro di un'epidemia di polmonite ad eziologia sconosciuta, che ha suscitato grande attenzione anche a livello internazionale.

Le autorità sanitarie hanno condotto immediate indagini epidemiologiche e cliniche, isolando un nuovo ceppo di coronavirus, denominato SARS-CoV-2 (sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus-2).

La rapida trasmissibilità interpersonale della malattia ed i collegamenti intercontinentali hanno favorito la propagazione esponenziale dell'epidemia. Nel Gennaio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato lo stato di emergenza sanitaria mondiale e l'11 marzo ha decretato ufficialmente la presenza di una pandemia da COVID-19.

Secondo i dati epidemiologici, aggiornati al Maggio 2021, il numero di casi di malattia confermati a livello globale supera 150.000.000 ed il tasso di mortalità stimato è di circa il 2-3%.

La malattia causata dal coronavirus SARS-CoV-2, denominata COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), è una patologia infettiva, trasmessa principalmente per aerosol, tramite droplet di un soggetto infetto, che presenta un periodo di incubazione medio di circa 5-6 giorni fino ad un massimo di 14 giorni dall'esposizione all'agente virale.

La presentazione clinica può variare, più frequentemente in soggetti giovani ed in assenza di comorbilità la malattia può decorrere asintomatica o può comportare la comparsa di sintomi respiratori e/o sistemici.

La gravità della malattia può variare da lieve a critica ed i casi di infezione respiratoria più gravi hanno comportato l'ammissione ospedaliera dei pazienti in reparti di terapia intensiva fino al decesso.

I pazienti più esposti a forme gravi di malattia risultano essere più anziani, con un'età media o superiore a 65 anni, e con comorbilità concomitanti.

PRESENTAZIONE CLINICA ED ESAMI DI LABORATORIO

L'ampio spettro di manifestazioni cliniche include tra le più frequenti la febbre, la dispnea, la tachipnea, la tosse secca e l'astenia; alcuni pazienti presentano un coinvolgimento neurologico con anosmia, ageusia e confusione mentale in caso di ipossimemia marcata.

Meno comune la presenza di una sintomatologia aspecifica come cefalea, mialgie, artralgie e sintomi gastrointestinali, quali nausea, vomito e diarrea.

Una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) si può presentare in un percentuale di pazienti ospedalizzati spesso per la concomitante presenza di infezioni secondarie. ARDS, shock settico, acidosi metabolica e deficit di coagulazione possono infine evolvere in una insufficienza multiorgano ed exitus.

Secondo le raccomandazioni dell'OMS, il *gold standard* per la conferma diagnostica di infezione da COVID-19 è la rilevazione dell'RNA virale estratto da campioni biologici tramite tamponi oro- e naso-faringei, espettorato, lavaggio bronco-alveolare, sangue e feci.

Il test di laboratorio ha un'alta specificità, ma presenta delle limitazioni, quali una bassa sensibilità diagnostica (range variabile complessivamente tra il 53% e l'88%) e una latenza di tempo per ottenere il risultato, variabile da poche ore a diversi giorni. Queste limitazioni hanno contribuito a rallentare la gestione complessiva delle cure ospedaliere durante il periodo pandemico.

Altri parametri laboratoristici aspecifici sono frequentemente riscontrati in pazienti affetti dalla malattia quali ad esempio una linfocitopenia progressiva, l'elevazione degli indici di flogosi quali la Proteina C Reattiva (PCR) e la troponina cardiaca, ed una elevazione dei parametri della coagulazione (tempo di protombina e D-dimero).

RUOLO DELLA RADIOLOGIA NELL'INFEZIONE COVID-19

L'imaging radiologico dovrebbe essere utilizzato come opzione complementare alla valutazione clinico-anamnestica ed agli esami laboratoristici e la scelta della metodica più adeguata dovrebbe essere fatta attraverso un processo decisionale condiviso che coinvolge il medico di riferimento, il radiologo ed il paziente, ogni volta che sia possibile.

Nonostante l'infezione da COVID-19 possa coinvolgere più organi ed apparati, la principale manifestazione clinica si localizza a livello polmonare e pertanto vengono qui analizzate le metodiche di imaging che consentono un'accurata valutazione del parenchima polmonare, in particolare radiografia tradizionale, tomografia computerizzata ed ecografia.

Radiografia del Torace

L'alta diffusività della malattia ha reso necessaria l'individuazione di metodi di diagnosi precoce per poter gestire i pazienti in maniera opportuna durante il periodo pandemico. La mancanza di una diagnosi molecolare immediata ed affidabile e la facilità di ottenere immagini radiografiche in ambienti isolati all'interno di dipartimenti emergenziali, ha determinato, nelle prime fasi pandemiche, l'utilizzo della radiografia del torace (RX) come modalità di imaging di prima linea in pazienti con sospetta polmonite da COVID-19.

Secondo recenti studi, l'esame radiografico del torace presenta scarsa sensibilità diagnostica (circa il 64%) risultando spesso completamente negativo nelle fasi precoci della malattia e sottostima il coinvolgimento polmonare con riconoscimento di reperti patologici solo nel 55% dei casi nelle prime 48h dall'insorgenza dei sintomi, raggiungendo una sensibilità del 79% solo dopo circa 10-12 giorni! **[Figura 1]**.

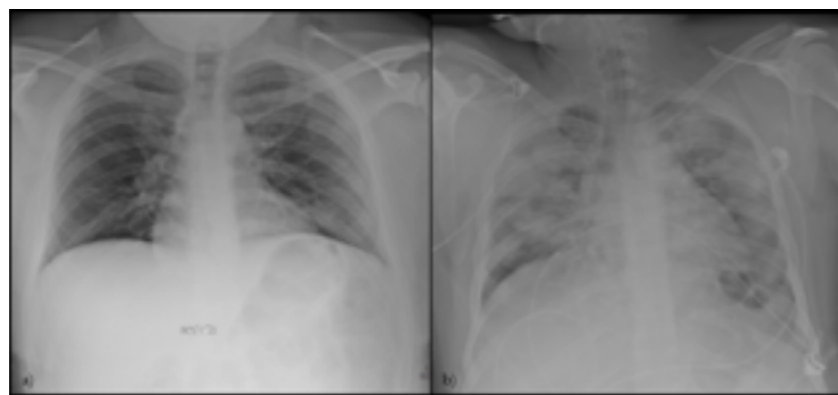


Figura 1. Radiografie del torace in proiezione antero-posteriore (AP) eseguite a letto, in un paziente maschio di 27 anni affetto da polmonite COVID-19, ricoverato presso il reparto di malattie infettive.

a) La radiografia, eseguita a 2 giorni dall'insorgenza della sintomatologia respiratoria, caratterizzata da febbre, tosse, tachipnea e lieve ipossiemia, mostra sfumati segni di accentuazione della trama interstiziale bilaterale, senza chiara evidenza di aree a vetro smerigliato o consolidamenti parenchimali.

b) L'esame radiografico eseguito a 10 giorni dall'insorgenza della sintomatologia e in corso di aggravamento delle condizioni cliniche, evidenzia estesi consolidamenti parenchimali bilaterali distribuiti in tutti i campi dall'apice alla base polmonare. Si noti la presenza di cannula tracheostomica lungo il lume tracheale (asterisco) che conferma il peggioramento dei parametri respiratori.

La radiografia del torace presenta inoltre una ridotta specificità, poiché gli aspetti patologici aspecifici non consentono di differenziare la polmonite da SARS-CoV-2 da altre forme di polmonite ad eziologia virale, batterica o fungina.

In base alle attuali linee guida, le limitate sensibilità e specificità, rendono la radiografia del torace non indicata nella diagnosi delle fasi iniziali della malattia², pur rappresentando uno strumento valido ed indispensabile nei reparti di degenza o di terapia intensiva per il monitoraggio evolutivo della polmonite, grazie anche al grande vantaggio di essere eseguito al letto del paziente [Figura 2].



Figura 2. Radiografie del torace seriate eseguite al letto del paziente, maschio 61 anni affetto da polmonite COVID-19 con

progressivo aggravamento della sintomatologia respiratoria, ricoverato presso il reparto di terapia intensiva.

a) L'esame radiografico eseguito a 3 giorni dall'insorgenza della sintomatologia mostra lieve accentuazione della trama interstiziale bilaterale; b) a 6 giorni, il paziente presenta progressivo peggioramento delle condizioni cliniche, si evidenziano consolidamenti parenchimali bilaterali distribuiti in tutti i campi polmonari e posizionamento di cannula tracheostomica; c) a 9 giorni i consolidamenti parenchimali appaiono sostanzialmente stabili.

Alterazioni parenchimali riscontrabili all'esame RX

Le alterazioni patologiche del parenchima polmonare presentano l'aspetto di polmonite atipica, cioè di un pattern radiologico di alterazioni infiammatorie che coinvolgono l'interstizio polmonare; tali reperti sono presenti in differenti patologie ad eziologia infettiva da agenti patogeni virali, batterici atipici o fungini.

I reperti radiografici più frequentemente visualizzati nella polmonite da COVID-19 sono rappresentati da aree di consolidamento parenchimale bilaterali e a distribuzione periferica, più estese e tendenti alla confluenza nelle fasi più avanzate della malattia [Figura 3].

Questa tecnica presenta minore sensibilità nel rilevamento di aree "a vetro smerigliato", reperto peraltro caratteristico delle polmoniti interstiziali come il COVID-19, ma meno facilmente riconoscibile in radiografia; quando visibili, queste aree presentano aspetto cotonoso a distribuzione prevalentemente bilaterale e periferica [Figura 4].

I consolidamenti parenchimali e le aree a vetro smerigliato possono concomitare, occupando gran parte del parenchima polmonare.

La distribuzione di tali alterazioni parenchimali è caratteristicamente bilaterale, periferica e predominante nei campi polmonari inferiori.

Contrariamente alle anomalie parenchimali, la presenza di versamento pleurico è rara.²

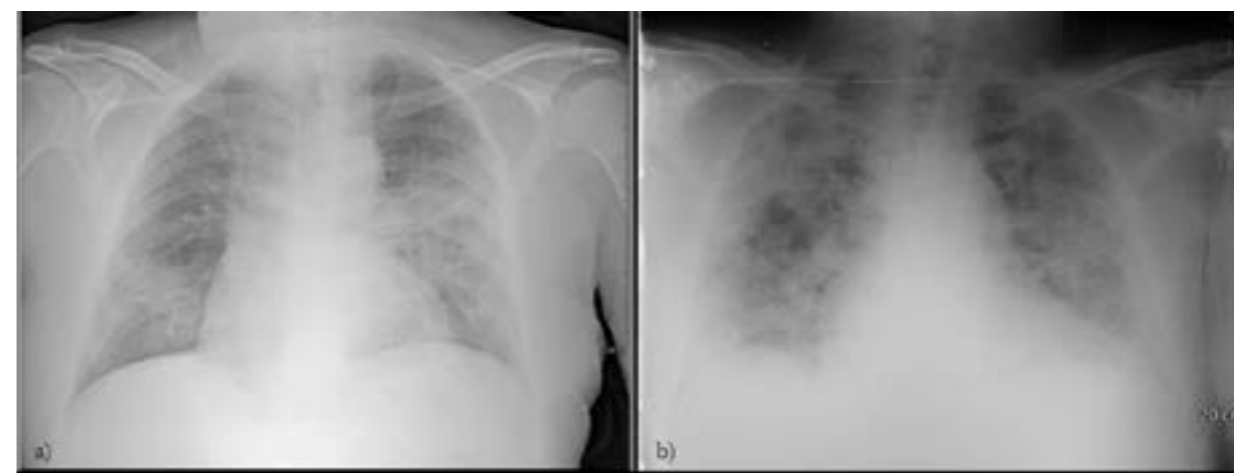


Figura 3. Radiografie del torace in proiezione antero-posteriore (AP) eseguite al letto del paziente.

- a) Paziente di 71 anni ricoverato presso il reparto di malattie infettive, presenta iniziali consolidamenti parenchimali confluenti localizzati bilateralmente, prevalentemente nei campi polmonari inferiori.
- b) Paziente di 60 anni ricoverato presso l'unità di terapia intensiva, con evidenza di multipli e compatti consolidamenti parenchimali confluenti, localizzati in entrambi i campi polmonari.

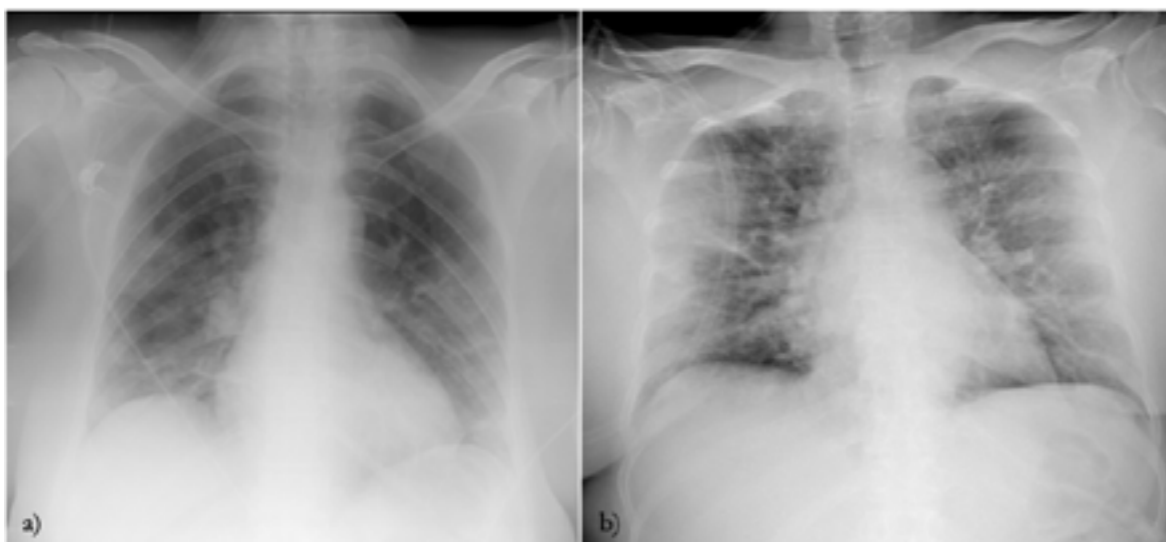


Figura 4. a) La radiografia del torace di una paziente di 59 anni affetta da polmonite COVID-19, ricoverata presso il reparto di malattie infettive, mostra aree a vetro smerigliato a distribuzione periferica bilaterale. In b), radiogramma di una paziente di 64 anni ricoverata presso l'unità di terapia intensiva, con evidenza di ispessimento della trama interstiziale, specie agli ili polmonari, ed aree a vetro smerigliato con aspetto cotonoso in sede periferica in entrambi i campi polmonari.

Tomografia Computerizzata del Torace

La tomografia assiale computerizzata (TC) del torace può svolgere un ruolo rilevante nella diagnosi, nella valutazione del decorso e della severità della malattia, orientando il management clinico durante la fase acuta e nel follow up.

La TC del torace è la metodica di scelta per l'identificazione di alterazioni parenchimali polmonari riferibili ad una polmonite interstiziale anche nelle fasi più precoci della polmonite da SARS-CoV-2.

La sensibilità stimata è di circa il 92%, ma è gravata da una bassa specificità (circa il 56%)³, pertanto l'uso è sconsigliato come strumento di screening poiché l'aspecificità degli aspetti radiologici della polmonite da COVID-19 non consente di esprimere un giudizio diagnostico di certezza e la TC non può essere considerata sostitutiva di una diagnosi mediante test di laboratorio.

Protocollo di acquisizione

Il protocollo prevede un'acquisizione ad alta risoluzione (*High Resolution Computed Tomography*, HRCT) con scansioni sottili (spessore $\leq 1,5$ mm, tipicamente compreso fra 0,625 mm e 1,25 mm) senza somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato per garantire una corretta valutazione dell'interstizio polmonare.

Alterazioni clinico-laboratoristiche, quali ad esempio l'innalzamento del D-Dimero nel sospetto clinico di una embolia polmonare, potrebbero indicare la necessità di acquisire un protocollo di Angio-TC polmonare, che

prevede la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato, mirato alla valutazione del circolo polmonare arterioso, eventualmente preceduto dall'acquisizione di una scansione ad alta risoluzione senza mezzo di contrasto per lo studio del parenchima polmonare [Figura 5].

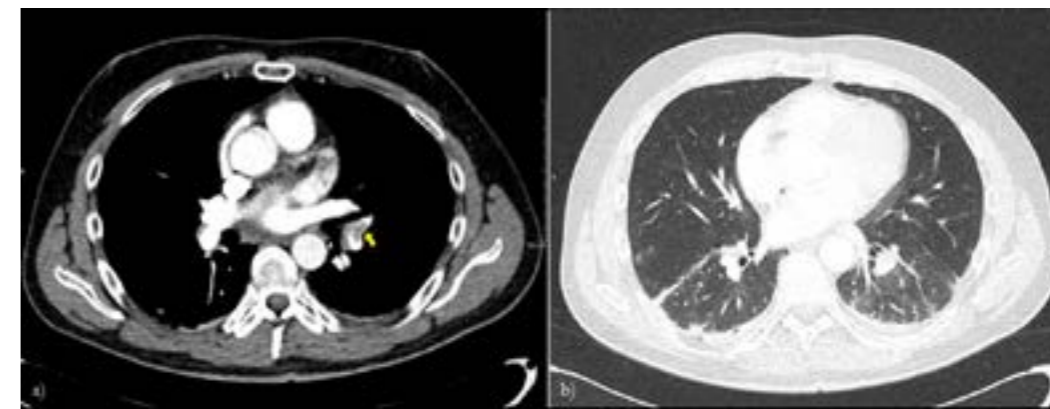


Figura 5. In a) Angio-TC mirata alla valutazione del circolo arterioso polmonare di un paziente maschio di 48 anni affetto da polmonite COVID-19 con elevazione laboratoristica del D-Dimero; la scansione assiale mostra multipli difetti di riempimento di tipo tromboembolico dei rami arteriosi polmonari lobari di sinistra (freccia).

b) La TC ad alta risoluzione in scansione assiale dello stesso paziente, eseguita prima della valutazione con mezzo di contrasto endovenoso, evidenzia focali aree a vetro smerigliato bilaterali, in sede periferica e prevalentemente localizzate nei segmenti posteriori.

Principali alterazioni parenchimali riscontrabili in TC

Le caratteristiche radiologiche comunemente riportate per la polmonite da COVID-19 sono aree a “vetro smerigliato” [Figure 6 e 7] ed aree di consolidamento parenchimale [Figura 8], reperti spesso concomitanti, specie in caso di malattia in fase avanzata⁴ [Figura 9].

La distribuzione di tali alterazioni può essere focale o multifocale, prevalentemente in sede periferica e/o sub-pleurica, con coinvolgimento di uno o più lobi [Figura 7], più spesso interessando i segmenti posteriori dei lobi inferiori, anche se tutti i lobi polmonari possono essere coinvolti.

A volte la malattia può manifestarsi con la concomitante presenza di un ispessimento dei setti inter- ed intra-lobulari ed aree a vetro smerigliato, venendo a costituire l'aspetto patologico denominato “*crazy paving*” [immagine di una pavimentazione pazzza- ovvero presenza di aree a vetro smerigliato, sovrapposte ad un ispessimento liscio dell'interstizio interlobulare ed intralobulare]. [Figura 10], solitamente presente in uno stadio più grave della malattia⁴.

Le aree a vetro smerigliato a distribuzione focale possono talvolta essere delimitate da un alone periferico di consolidamento parenchimale: tale reperto prende il nome di “*Reverse Halo Sign*”, o segno dell'alone inverso.

Bronchiectasie da trazione sono reperti riscontrabili per un effetto retraente delle alterazioni patologiche sul parenchima polmonare, con conseguente dilatazione e distorsione del calibro delle vie aeree [Figura 11].

Reperti meno frequenti sono: l'ingrandimento dei linfonodi mediastinici, le cavitazioni, le calcificazioni e la presenza di versamento pleurico e/o pericardico, in genere presenti in caso di sovrainfezione o di comorbilità concomitanti.

Lo pneumotorace e lo pneumomediastino rientrano fra i reperti di non frequente riscontro, talvolta correlati ad una eziologia iatrogena per barotrauma da ventilazione meccanica assistita [Figura 12].

Figura 6. HRTC del torace in scansione assiale, acquisita al momento dell'ammissione ospedaliera in un paziente maschio di 76 anni affetto da polmonite COVID-19, che evidenzia multiple aree a vetro smerigliato bilaterali a prevalente localizzazione mantellare e distribuite in tutti i lobi polmonari (asterischi).

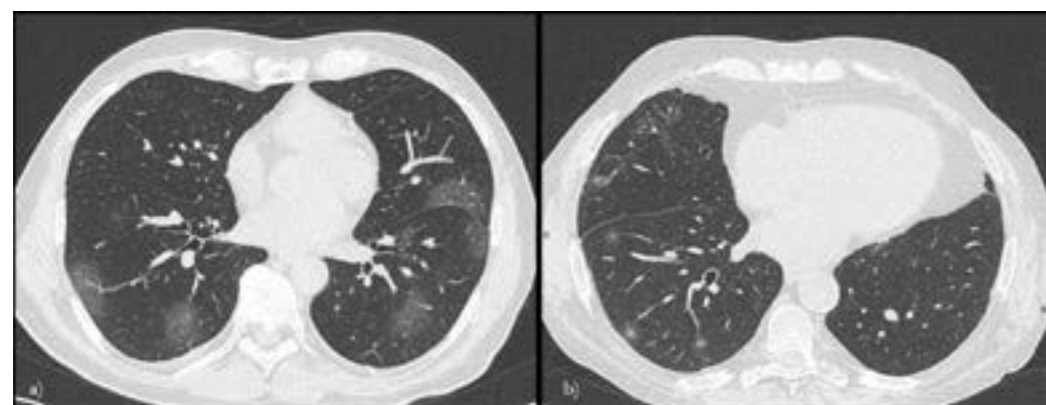


Figura 7. HRTC del torace in scansione assiale in a) paziente di 65 anni affetto da polmonite COVID-19, che mostra focali aree a vetro smerigliato bilaterali con distribuzione peribroncovasale e subpleurica, prevalentemente nei lobi polmonari inferiori. In b) paziente di 66 anni con evidenza di aree a vetro smerigliato multifocali, con localizzazione subpleurica monolaterale.



Figura 8. TC del torace in sezione assiale in paziente di 76 anni, che mostra multipli aspetti consolidativi bilaterali uniformemente distribuiti in tutto il parenchima polmonare.

Figura 9. HRTC del torace in sezione assiale in una paziente di 80 anni mostra multiple aree a vetro smerigliato bilaterali confluenti e concomitanti addensamenti parenchimali in sede sub-pleurica.



Figura 10. TC del torace in scansione assiale di una paziente di 79 anni affetta da polmonite COVID-19. La scansione acquisita al momento dell'ingresso in pronto soccorso ha evidenziato la presenza di aree con aspetto tipo "crazy paving" bilaterali.

Figura 11. La TC del torace in scansione assiale di un paziente di 47 anni COVID-19 positivo mostra multiple aree a vetro smerigliato bilaterali associate a strie di consolidamento parenchimale. Il parenchima polmonare presenta caratteristiche di fibrosi con lieve distorsione dell'architettura ed evidenza di bronchiectasie da trazione.



Figura 12. La scansione assiale della TC del torace in paziente maschio di 41 anni COVID-19 positivo, ricoverato presso il reparto di terapia intensiva, mostra in ambito parenchimale aspetti patologici tipo "crazy paving" ad uniforme distribuzione in tutti i segmenti dei lobi superiori e concomitanti consolidamenti parenchimali con pervietà bronchiale nei lobi inferiori, posteriormente. Si associano falda di pneumomediastino in sede paracardiaca e pneumotorace; estesa componente aerea è presente anche nel contesto dei muscoli pettorali bilaterali e lungo la parete toracica di sinistra.



Indicazioni all'esecuzione di una TC (diagnosi, valutazione di severità e follow-up)

In merito ai criteri per l'esecuzione corretta di una TC per giungere ad una diagnosi, le attuali raccomandazioni nazionali ed internazionali stabiliscono che l'esame non è indicato in pazienti con patologia confermata mediante test di laboratorio, quando asintomatici o con sintomatologia lieve⁵.

Si pone invece l'indicazione al suo utilizzo nei pazienti con un'elevata probabilità di malattia anche in assenza di conferma laboratoristica, in presenza di sintomi moderati e/o gravi ed in pazienti con polmonite da COVID-19, confermata con test di laboratorio e con un peggioramento della clinica respiratoria.

L'errato utilizzo di routine della TC per la diagnosi di malattia per grandi coorti di pazienti comporta un esaurimento di risorse limitate, in particolare un utilizzo eccessivo di dispositivi di protezione individuale per gli operatori sanitari, un aumentato rischio di trasmissione virale (al personale sanitario e ai pazienti) e, fatto non meno importante, un'ingiustificata esposizione a radiazioni ionizzanti.

L'HRCT è indicata nella valutazione del decorso e della severità della malattia con lo scopo di orientare il management clinico del paziente. La gravità del coinvolgimento polmonare è correlata alle diverse fasi della malattia e l'evoluzione prevede tre fasi distinte, riconoscibili nelle variazioni dei reperti parenchimali riscontrabili in TC.⁵

Nella fase iniziale della malattia, periodo compreso in un intervallo temporale tra 1 e 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi, sono più frequentemente presenti aree a vetro smerigliato bilaterali, a prevalente distribuzione sub-pleurica.

Con il progredire della malattia, nella fase più avanzata, in un periodo tra 8 e 14 giorni, le lesioni tendono a confluire fra loro e aumentano di densità, con comparsa di estesi consolidamenti parenchimali che possono occupare gran parte dei lobi interessati; tale quadro radiologico è associato ad una prognosi più sfavorevole [Figura 13].

Infine, *dopo 14 giorni*, in fase di risoluzione le aree a vetro smerigliato ed i consolidamenti parenchimali si riducono gradualmente, insorgono segni di riparazione del tessuto polmonare fino alla completa risoluzione del quadro o lasciando talvolta, come reliquati, aree di fibrosi.

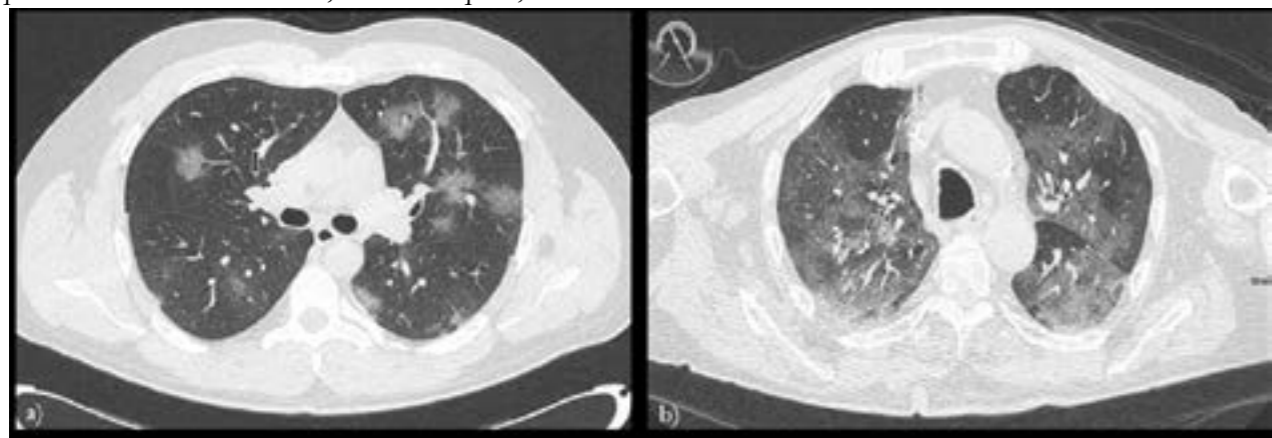


Figura 13. TC del torace in scansione assiale di due pazienti affetti da polmonite COVID-19 in differenti fasi della malattia. In a) paziente maschio di 36 anni in fase iniziale, l'esame TC eseguito dopo 3 giorni dall'insorgenza della sintomatologia respiratoria mostra focali aree a vetro smerigliato bilaterali.

In b) paziente donna di 81 anni in fase avanzata di malattia, la scansione eseguita dopo 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi evidenzia estese aree a vetro smerigliato localizzate in tutti i lobi polmonari.

Nel follow-up, la TC del torace è raccomandata rispetto alla radiografia per la maggiore risoluzione spaziale⁵ [Figura 14]. L'intervallo temporale di esecuzione dell'esame dipende dalla gravità delle manifestazioni cliniche facendo attenzione, per quanto possibile, a limitare l'esposizione a radiazioni ionizzanti mediante l'utilizzo di protocolli TC a basse dosi.

Figura 14. TC del torace di un paziente di 57 anni, precedentemente affetto da polmonite COVID-19, eseguita per follow-up ad un mese di distanza dalla dimissione ospedaliera. La scansione assiale mostra sfumate aree a vetro smerigliato residue localizzate bilateralmente.



Ecografia Polmonare

L'ecografia polmonare rappresenta un utile strumento di monitoraggio nella valutazione di numerose patologie polmonari come l'edema polmonare, le malattie dell'interstizio, lo pneumotorace ed il versamento pleurico.

L'infezione da SARS-CoV-2 è responsabile di un quadro di polmonite interstiziale e l'ecografia ha il grande vantaggio di consentire una valutazione direttamente a letto del paziente.

L'esecuzione concomitante dell'esame clinico e dell'imaging polmonare in reparti di terapia intensiva consente di valutare l'efficacia delle manovre di prono-supinazione con controlli seriati che non espongono il paziente a radiazioni ionizzanti, riducendo quindi l'uso di radiografie e TC del torace.

Per quanto il suo ruolo diagnostico e prognostico nel COVID-19 rimanga ancora incerto, l'ecografia sembra rappresentare una valida alternativa diagnostica in alcune categorie di pazienti come donne in gravidanza e bambini.

Alterazioni parenchimali in ecografia

Il polmone sano presenta normali artefatti da riverbero del fascio ultrasonoro, derivanti dall'interfaccia tra la pleura e aria, reperti definiti come **linee A**.

Le linee A sono iperecogene (bianche), orizzontali e parallele fra loro e alla linea pleurica; non sono visibili nel parenchima polmonare affetto da patologia.

I più frequenti reperti patologici osservati, oltre la scomparsa delle linee A, sono multipli artefatti lineari iperecogeni, verticali, con aspetto a "coda di cometa" derivanti dalla linea pleurica, identificabili dal movimento sincrono con lo scorrimento polmonare; tali artefatti prendono il nome di **linee B**.

Le linee B corrispondono all'ispessimento dei setti inter-lobulari visualizzabili in tutte le sindromi alveolo-interstiziali (dall'edema polmonare sino alla polmonite interstiziale); più sono numerose e maggiore è il coinvolgimento patologico dell'interstizio.

Altri reperti patologici sono la possibile presenza di una linea pleurica irregolare, ispessita e con focali discontinuità e la presenza di consolidamenti parenchimali periferici, derivanti dalla graduale riduzione di aerazione del parenchima polmonare e progressivo riempimento degli spazi alveolari da essudato infiammatorio.

L'ecografia rappresenta inoltre il *gold standard* per la valutazione del versamento pleurico, reperto comunque incostante in caso di polmonite COVID-19.

Tutte le alterazioni parenchimali tendono ad avere una predominanza bilaterale, posteriore e basale.

Conclusioni

L'imaging radiologico non è indicato come strumento di screening per la popolazione e la diagnosi di COVID-19 mediante test microbiologico rimane un elemento imprescindibile.

La radiografia del torace, poco sensibile nel rilevamento delle aree a vetro smerigliato specie nella malattia in fase iniziale, dovrebbe essere limitata a quei pazienti nei quali non sia possibile effettuare la TC, per esempio quando ricoverati in terapia intensiva, se troppo fragili per essere trasportati oppure nel loro monitoraggio periodico, dato l'innegabile vantaggio di poter eseguire la radiografia direttamente al letto del malato.

La TC del torace è da preferire nella valutazione di pazienti con sintomi respiratori gravi, quali dispnea e insufficienza respiratoria, qualora vi siano informazioni anamnestiche e clinico-laboratoristiche che depongano per sospetto di COVID-19. I reperti radiologici di più comune riscontro in TC, per quanto aspecifici, sono rappresentati da aree a "vetro smerigliato" e consolidamenti parenchimali bilaterali, con maggior coinvolgimento dei lobi inferiori, a prevalente distribuzione periferica o sub-pleurica.

Il riconoscimento dei reperti radiologici caratteristici della polmonite COVID-19 all'imaging toracico è di cruciale importanza nella valutazione di severità della malattia, nella corretta interpretazione delle modificazioni temporali e nel *follow-up*.

Bibliografia

1. Stephanie S, Shum T, Cleveland H, et al. Determinants of Chest Radiography Sensitivity for COVID-19: A Multi-Institutional Study in the United States. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Sep 24;2(5):e200337. doi: 10.1148/ryct.2020200337. PMID: 33778628; PMCID: PMC7605075.
2. Ng M, Lee EYP, Yang J, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: Radiologic findings and literature review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2(1):e200034. doi: 10.1148/ryct.2020200034.
3. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E117. doi:10.1148/radiol.2020200432
4. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019- nCoV). *Radiology*. 2020 Feb 4:200230. doi:10.1148/radiol.2020200230.
5. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19. (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* Feb 20 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.

DOMANDE A RISPOSTA MULTIPLA

1. La radiografia del torace non è indicata per la diagnosi di polmonite COVID-19 perché presenta:

- a. Bassa sensibilità e bassa specificità
- b. Bassa sensibilità ed alta specificità
- c. Alta sensibilità e bassa specificità
- d. Alta sensibilità ed alta specificità

2. Quali sono le anomalie parenchimali più frequentemente rilevabili con la radiografia del torace in un paziente affetto da polmonite COVID-19:

- a. solo consolidamenti parenchimali
- b. solo aree a vetro smerigliato
- c. consolidamenti ed aree a vetro smerigliato, non sempre concomitanti
- d. versamento pleurico

3. Quale delle seguenti caratteristiche della TC del torace **non** è frequentemente osservata nella polmonite COVID-19?

- a. Opacità a vetro smerigliato a distribuzione periferica
- b. Aspetto patologico tipo "Crazy paving"
- c. Assenza di linfadenopatia
- d. Versamento pleurico

4. Quante fasi sono riconoscibili durante il decorso della polmonite COVID-19 nella valutazione del coinvolgimento polmonare mediante TC del torace?

- a. 2
- b. 3
- c. 4
- d. 5

5. Come viene denominato l'aspetto radiologico caratterizzato dalla concomitante presenza di aree a vetro smerigliato ed ispessimento dei setti inter- ed intra-lobulari?

- a. Reverse Halo Sign
- b. Crazy Paving
- c. Tree-in-Bud
- d. Ground-glass Opacity

6. Quale dei seguenti reperti radiologici **non** è osservato nella valutazione ecografica in pazienti affetti da polmonite COVID-19?

- a. Presenza di linee A
- b. Assenza di linee A
- c. Presenza di linee B
- d. Consolidamenti parenchimali

Risposte esatte: 1/a – 2/c – 3/d – 4/b – 5/b – 6/a

13. ASPETTI RIANIMATORI IN CORSO DI INFEZIONE DA COVID-19

1) Martina Tosi, 2) Stefano Busani, 3) Massimo Girardis

1) Medico in formazione specialistica

2) Ricercatore senior

3) Professore Associato, Direttore Servizio Anestesia e Rianimazione

Università degli studi di Modena e Reggio Emilia, Modena,

RIASSUNTO

La pandemia causata dal virus SARS-CoV-2 si è rapidamente diffusa da Dicembre 2019 mutando radicalmente la società sotto moltissimi aspetti, sociali, economici e soprattutto sanitari.

I sistemi sanitari di tutto il mondo hanno dovuto in pochissimo tempo riorganizzare il proprio assetto ed adattare le proprie conoscenze per fronteggiare questa nuova entità clinica.

In questo capitolo affronteremo le tematiche dei test diagnostici per l'infezione da SARS-CoV-2, classificati secondo i meccanismi d'azione in test molecolari, antigenici e sierologici.

Verranno approfonditi i possibili scenari clinici con cui può presentarsi tale infezione virale, passando dai casi asintomatici, alle infezioni con sintomi di entità lieve per poi affrontare, in un crescendo di severità clinica, le polmoniti da coronavirus ed in fine le manifestazioni più severe, che richiedono ricovero in ambiente intensivo e trattamenti di supporto alle funzioni vitali quali ARDS, shock settico ed insufficienza multi-organo. Saranno chiariti i principali meccanismi pato-fisiologici sottesi allo sviluppo dell'insufficienza respiratoria da COVID-19. Verranno infine delineate le principali strategie terapeutiche, partendo dal supporto ossigenativo fornito ai pazienti in respiro spontaneo mediante le differenti modalità di ossigeno-terapia (cannule nasali, maschera facciale, maschera venturi, maschera con reservoir, ossigenoterapia ad alti flussi) fino alle strategie di ventilazione non invasiva (NIV) oppure invasiva (INV) ed ai trattamenti aggiuntivi quali l'uso di bloccanti neuro-muscolari, le manovre di prono-supinazione, l'impiego di vasodilatatori polmonari ed in fine le tecniche di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO).

EPIDEMIOLOGIA e MORTALITÀ

Nel dicembre 2019 è esplosa a Wuhan, Cina, una epidemia di COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), causata dal virus SARS-CoV-2, diffusosi rapidamente attraverso i continenti e le nazioni, tanto da portare in breve tempo l'organizzazione mondiale della sanità (WHO) a dichiarare lo stato di minaccia severa per la salute globale.

Una precisa stima della contagiosità, dell'incidenza e dei tassi di mortalità dell'infezione da SARS-CoV-2 è ad oggi estremamente complessa, per lo più a causa della variabilità dei protocolli di sorveglianza e di definizione dei casi tra le diverse realtà locali e nazionali.

Un grande studio epidemiologico ha stimato i tassi di mortalità analizzando i dati relativi al numero di morti per COVID-19 e agli studi di siero-prevalenza di 45 nazioni, riportando un tasso di letalità, che va crescendo con le fasce d'età, partendo da 0,001% nei bambini da 5 a 9 anni fino all' 8,3% per gli ultraottantenni. Lo studio ha stimato un incremento del rischio di mortalità dello 0,59% per ogni incremento di età di 5 anni a partire dall'età

di 10 anni. Inoltre, il rischio di morte è consistentemente più elevato per gli individui di sesso maschile, in particolare all'interno delle fasce d'età più avanzate (1).

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Allo stato attuale non esiste un test infallibile per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2. La performance dei test varia a seconda di molteplici fattori, tra cui le differenti metodiche di analisi, il grado di contagiosità dell'individuo, la presenza di sintomi e il tempo che intercorre tra il contagio e l'effettuazione del test. I test per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 sono riassunti in **Tabella 1**.

I test per il COVID-19 possono essere suddivisi in due categorie: test diagnostici e test sierologici. I **test diagnostici** individuano la presenza di un'infezione attiva o recente da coronavirus e quando positivi, possono indicare la necessità di isolare il soggetto dagli altri. Attualmente, vengono impiegate due tipologie di test diagnostici, che operano secondo due differenti meccanismi:

- **Test molecolari:** individuano il materiale genetico del virus amplificandone gli acidi nucleici. Per lo più tali test impiegano la tecnica "Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction" (RT-PCR), che consiste nel convertire l'RNA virale, se presente, in DNA, e poi amplificare le sequenze di DNA che verranno poi individuate dal test. Questo tipo di test esiste anche in versione *Point-of Care* (POC) [*un test point-of-care (POCT), o dosaggio presso il punto di assistenza o cura, è definito come un'analisi medica svolta in prossimità del sito di cura ed assistenza del paziente*]. I test che operano con la metodica POC possono essere sviluppati direttamente nel luogo in cui viene raccolto il campione permettendo così di avere il risultato in tempi rapidi. Il fatto che vengano utilizzati diversi processi di amplificazione del materiale genetico rende questo tipo di test altamente sensibile.
- **Test antigenici:** individuano una o più proteine specifiche appartenenti a particelle virali tramite saggi immunologici. La maggioranza dei test antigenici attualmente in uso sono test POC e forniscono un esito in meno di 1 ora. I test antigenici sono in genere meno sensibili dei test molecolari, ma altamente specifici.
- **Test sierologici:** ricercano gli anticorpi prodotti dal sistema immunitario del soggetto in risposta alla presenza del virus. Il sistema immunitario impiega da diversi giorni a settimane per produrre anticorpi specifici contro il virus, dopodiché essi rimangono in circolo per mesi dopo la guarigione. Per questi motivi i test sierologici non possono essere impiegati per la diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2, ma forniscono soltanto informazioni sulla pregressa infezione o dati utili nell'ambito di studi epidemiologici (2)(3).

	Test molecolari	Test antigenici	Test sierologici
Target	Materiale genetico virale	Proteine di particelle virali	Anticorpi specifici contro il virus
Campione	<input type="checkbox"/> Tampone nasale/faringeo <input type="checkbox"/> Materiale respiratorio profondo <input type="checkbox"/> saliva	<input type="checkbox"/> Tampone nasale/faringeo	<input type="checkbox"/> Prelievo ematico <input type="checkbox"/> Prelievo capillare
Tempistica risultati	>Test tradizionali di laboratorio: alcune ore/fino a 1 settimana >POC test: <1 ora	La maggioranza è POC: <1 ora	1-3 giorni

Accuratezza	Gold standard: in genere è accurato e non necessita di essere ripetuto.	Test positivo: i risultati positivi in genere sono accurati, ma possono esserci dei falsi positivi. Test negativo: è richiesta la conferma con un test molecolare (soprattutto in soggetti sintomatici).	Può essere necessario ripetere il test per risultati più accurati.
--------------------	---	---	--

Tabella 1.

TRASMISSIONE E PRESENTAZIONE CLINICA

Analogamente alla gran parte dei virus respiratori, la diffusione del virus SARS-CoV-2 avviene per lo più tramite aerosolizzazione di microparticelle (*droplets*) di saliva nebulizzate dalle vie respiratorie di un individuo infetto tramite tosse, starnuti o anche semplicemente parlando o respirando.

Il periodo di incubazione ha una durata variabile tra i 3 e i 5 giorni, ma in alcuni casi può protrarsi anche fino a 2 settimane.

Le manifestazioni cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2 possono essere estremamente eterogenee tra di loro, con uno spettro di severità, che varia dalle infezioni asintomatiche alle forme più severe di insufficienza respiratoria.

- **Infezione asintomatica:** Una corretta stima della proporzione di pazienti infetti che sviluppa una infezione asintomatica è di complessa computazione e prona ad errori. I dati in letteratura stimano percentuali variabili tra il 17% e il 40-45%.
- **Infezione sintomatica:** I pazienti sintomatici esordiscono tipicamente con febbre, tosse, astenia e dolori muscolari. Altre presentazioni cliniche possono includere anosmia (parziale o completa perdita dell'olfatto), ageusia (perdita del senso del gusto parziale o completa), congestione nasale, mal di gola, cefalea e sintomi gastro-intestinali.

La presentazione clinica del COVID-19 può evolvere con lo sviluppo di una polmonite virale, questo si verifica quando l'infezione coinvolge le basse vie respiratorie ed il parenchima polmonare. Essa si manifesta normalmente tra 5 giorni e 2-3 settimane dal contagio ed è caratterizzata da segni radiologici con aspetto a vetro smerigliato, infiltrati bilaterali diffusi, consolidamenti, essudati alveolari e coinvolgimento inter-lobulare.

Polmonite da SARS-CoV-2

L'interessamento polmonare da COVID-19 può determinare un'alterazione degli scambi alveolo-arteriosi a sua volta responsabile di **ipossiemia**, ovvero riduzione della concentrazione ematica di ossigeno, e/o di **ipossia**, ovvero insufficiente apporto di ossigeno agli organi e tessuti.

L'entità dell'ipossiemia è variabile da caso a caso e spesso non correla con la severità del quadro clinico. È infatti, particolarmente frequente, nei pazienti affetti da polmonite da COVID-19, il riscontro di quadri di ipossiemia silente (*happy hypoxemia* [*ipossiemia felice è una definizione non specificata che viene utilizzata nei pazienti COVID-19 per definire l'ipossiemia senza dispnea*]), ovvero la presenza di ipossiemia anche di entità significativa in assenza di segni di distress respiratorio. Dal punto di vista fisiopatologico, l'ipossiemia contribuisce in maniera limitata alla generazione di una sensazione di dispnea, mentre, invece determina l'incremento del drive respiratorio, ovvero della frequenza dello stimolo neurologico che regola la frequenza respiratoria, ma anche dell'ampiezza dei singoli atti respiratori (volume tidale [*volume d'aria che entra o esce dall'apparato respiratorio durante ogni ciclo respiratorio normale*]). Sarà pertanto importante tenere a mente il fatto che la presenza di tachipnea e di volumi tidalici elevati, possono essere segnali di ipossiemia nei pazienti con polmonite da COVID-19, anche in assenza di affaticamento

respiratorio.

I casi clinici più severi possono evolvere fino allo sviluppo di quadri respiratori critici, con necessità di trattamenti di supporto delle funzioni vitali. Questi quadri includono la sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome* = ARDS), sepsi, shock settico ed insufficienza multi-organo, con decorsi clinici particolarmente severi che necessitano di ricovero in reparti di area critica e con tassi di mortalità estremamente elevati.

Tra i pazienti con COVID-19, circa l'80% sviluppa una patologia di entità lieve o moderata, mentre il 15% progredisce a stadi di patologia severa con la necessità di supporto di ossigeno, e solo circa il 5% sviluppa una malattia critica (ARDS, shock settico o insufficienza multiorgano) (4).

Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)

L'ARDS è una forma acuta di danno polmonare diffuso determinato da un danneggiamento dell'endotelio vascolare e dell'epitelio alveolare polmonare a cui consegue un accumulo di liquido all'interno degli alveoli.

Tale sindrome è gravata da tassi di mortalità estremamente elevati, con percentuali che vanno dal 40% al 60%, ed è definita secondo i criteri di Berlino:

Timing: insorgenza entro una settimana da un danno clinico noto o dalla comparsa di nuovi sintomi respiratori o dal peggioramento di questi ultimi.

Aspetto radiologico: opacità bilaterali alla radiografia o alla TC del torace. Queste opacità non devono essere completamente attribuibili a versamenti pleurici, collassamento lobare o polmonare o noduli.

Causa dell'edema: l'insufficienza respiratoria non deve essere completamente spiegata dalla presenza di un'insufficienza cardiaca o da un sovraccarico di fluidi. In assenza di fattori di rischio deve esserci una valutazione oggettiva (ad esempio l'ecocardiografia).

Ossigenazione: peggioramento degli scambi respiratori quantificati dal rapporto tra pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso e frazione di ossigeno nell'aria inalata (PaO_2/FiO_2). [*La PaO_2 è la pressione parziale arteriosa di O_2 nel sangue. La FiO_2 (frazione inspirata di O_2), è un parametro che indica la percentuale di ossigeno (O_2) inspirata da un paziente; Il rapporto PaO_2/FiO_2 (P/F) è un parametro utile per monitorare la gravità di una malattia del parenchima polmonare, la funzionalità polmonare ed eventualmente la risposta ad un trattamento.*]

Il PaO_2/FiO_2 deve essere valutato nei pazienti ventilati meccanicamente in maniera invasiva o non invasiva con PEEP (Pressione Positiva di Fine Espirazione) o CPAP (Pressione Continua Positiva Delle Vie Aeree) maggiore o uguale a 5. Nelle forme lievi la PEEP/CPAP può essere anche erogata con ventilazione non invasiva.

Se il rapporto PaO_2/FiO_2 è tra:

200-300 mmHg si definisce una ARDS lieve,

100-200 mmHg una ARDS moderata,

se inferiore a 100 mmHg una ARDS grave.

È tuttora molto dibattuto il confronto tra ARDS classica e ARDS da COVID-19 in termini di fisiopatologia, in quanto, soprattutto nelle fasi iniziali, l'ARDS da COVID-19 sembra presentare una compliance polmonare [variazione del volume polmonare in seguito a variazioni unitarie della pressione applicate al polmone stesso, essa è dunque un indice della distensibilità della struttura] relativamente conservata rispetto ai valori tipici dell'ARDS classica.

Sepsi

La sepsi è una disfunzione d'organo, potenzialmente mortale, causata da una risposta non adeguatamente regolata dell'ospite ad una infezione. Non essendo ad oggi noto alcun marcatore clinico o laboratoristico che permetta di identificare con certezza il concetto di risposta aberrante, nel 2016 un gruppo di esperti in materia

ha tentato di determinare, mediante un complesso processo analitico effettuato su ampie banche dati, quali fossero i criteri clinici in grado di discernere il più precisamente possibile i pazienti con Sepsis.

Il sistema che ha dato maggiori evidenze in termini di valore predittivo di mortalità nei pazienti ricoverati nei reparti di terapia intensiva è il SOFA score (*Sequential Organ Failure Assessment score*); tale metodo si basa sulla valutazione di sei indicatori sensibili, facilmente fruibili e routinariamente impiegati, ognuno dei quali è correlato alla funzionalità di un organo o tessuto.

- **Il sistema nervoso centrale** viene indagato mediante l'applicazione della *Glasgow coma scale*: un approccio strutturato che consente una valutazione del livello di coscienza in rapporto alla risposta che un individuo ha a determinati stimoli. Al termine di tale valutazione viene assegnato un punteggio che va da 3 a 15 punti GCS.
- **La funzionalità dell'apparato respiratorio** viene valutata mediante il calcolo del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, ovvero il rapporto tra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e la percentuale di gas ossigeno inalata, tale valore è ottimale quando è superiore a 400 e quanto più è inferiore a questo valore tanto più si configura una disfunzione degli scambi respiratori.
- **Il sistema cardiovascolare** viene valutato in base alla pressione arteriosa media (PAM) e/o all'eventuale impiego e dosaggio di ammine vasoattive quali Dopamina, Dobutamina o Noradrenalina per mantenere pressioni medie adeguate.
- **Il sistema coagulativo** viene valutato grazie alla conta piastrinica.
- **La funzionalità epatica** viene indagata attraverso il dosaggio della bilirubina ematica.
- **La funzionalità renale** viene valutata in base ai valori di creatinina sierica ed alla diuresi.

Ad ognuno di questi parametri viene assegnato un punteggio che va da 0, laddove la funzionalità sia conservata, a 4, ove l'omeostasi funzionale dell'organo o apparato sia gravemente compromessa. La somma dei 6 punteggi così ottenuti fornisce una valutazione complessiva della funzionalità d'organo, espressa in un punteggio da 0 a 24 punti.

Si parla di Sepsis quando una infezione si associa ad una SOFA score ≥ 2 punti.

variabili	0	1	2	3	4
Sistema nervosa centrale (Glasgow Coma Scale)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Respiratorio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con supporto respiratorio	≤ 200 con supporto respiratorio

Cardiovascolare, ipotensione (pressione arteriosa media (PAM); mmHg/dosaggi di catecolammine; $\gamma/\text{kg}/\text{min}$) -Dopamina (Dop) -Dobutamina (Dob) -Adrenalina (Adr) -Noradrenalina (Nadn)	PAM >70 e NO catecolammine	PAM <70 e NO catecolammine	Dop ≤ 5 o Dob (qualsiasi dose)	Dop >5 o Adn $\leq 0,1$ o Nadn $\leq 0,1$	Dop >15 o Adn >0,1 o Nadn >0,1
Coagulazione (Piastrine; $\times 10^3 \text{ u}/\mu\text{L}$)	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Fegato (Bilirubina; mg/dL)	<1,1	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Rene (Creatinina; mg/dL /diuresi; mL/24h)	<1,1 + diuresi >500	1,2-1,9 + diuresi >500	2,0-3,4 + diuresi >500	3,5-4,9 o diuresi <500	>5 o diuresi <200

Shock settico

Lo shock settico si delinea nel momento in cui una condizione di sepsi è aggravata da anomalie circolatorie e del metabolismo cellulare, tanto severe da correlare con un significativo aumento della mortalità rispetto alla sola condizione di Sepsis. Le anomalie circolatorie sono definite come *ipotensione arteriosa refrattaria al riempimento volemico, con necessità di impiego di farmaci vasoattivi per mantenere una pressione arteriosa media >65 mmHg*.

Il metabolismo cellulare viene valutato mediante il dosaggio del lattato plasmatico, utile indice di disfunzione in quanto è aumentato sia da un'insufficiente ossigenazione tissutale periferica, sia da uno shift [*spostamento*] del metabolismo cellulare da una modalità aerobia verso una anaerobia. Si ritiene un parametro di shock settico un valore plasmatico maggiore di 2 mmol/L, pari a 18 mg/dL.

Sindromi cliniche associate ad una infezione da SARS-CoV-2:

<https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299>

Malattia non severa	Infezione non complicata	I pazienti con infezione non complicata delle vie aeree superiori possono avere sintomi aspecifici come febbre, tosse, mal di gola, congestione nasale, astenia, dolori muscolari o cefalea. Questi pazienti non hanno segni di fatica respiratoria, sepsi o disidratazione.
	Polmonite lieve	Pazienti con segni e sintomi di polmonite ma senza segni di polmonite severa. La diagnosi è clinica.
Malattia severa	Polmonite severa	Pazienti con febbre e sospetta infezione respiratoria più uno tra: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frequenza respiratoria >30 atti/minuto ▪ Fatica respiratoria severa ▪ SpO_2 <90% in aria ambiente

Malattia critica	Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	Pazienti con insufficienza respiratoria che risponde ai criteri di Berlino: Insufficienza respiratoria con peggioramento degli scambi respiratori, ad insorgenza acuta, entro una settimana dall'insulto clinico o dalla comparsa o dal peggioramento di sintomi respiratori, non completamente spiegabile da una insufficienza cardiaca o da un sovraccarico fluidico, con evidenza all'imaging toracico di segni di opacità bilaterali non completamente spiegabili.
	Sepsi	Disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta disregolata dell'ospite ad una infezione sospetta o certa. I segni di una disfunzione d'organo includono: uno stato mentale alterato, una fatica respiratoria o tachipnea, una saturazione dell'ossigeno bassa, un output urinario ridotto, una frequenza cardiaca accelerata, un polso debole, estremità fredde o ipoperfuse, una pressione arteriosa bassa, una marezza cutanea, un'evidenza laboratoristica di coagulopatia, trombocitopenia, acidosi, iperlattacidemia o iperbilirubinemia.
	Shock settico	Ipotensione persistente nonostante la rianimazione fluidica, che richiede l'impiego di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media (PAM) ≥ 65 mmHg e lattati sierici < 2 mMol/L.

Fisiopatologia

I modelli fisiopatologici sottostanti al danno polmonare e all'insufficienza respiratoria acuta associata a COVID-19, non sono ancora stati completamente compresi e sono ad oggi oggetto di studio.

Sono stati individuati molteplici processi fisiopatologici responsabili del danno polmonare e dell'ipossiemia correlati all'infezione da SARS-CoV-2, essi contribuiscono ad alterare la perfusione del letto vascolare polmonare oppure la ventilazione degli alveoli polmonari, provocando una alterazione del rapporto ventilazione/perfusione.

Alcuni tra i meccanismi ad oggi conosciuti sono:

- **danno infiammatorio:** provocato da una risposta immunitaria disregolata ed eccessiva, quantificabile con elevate concentrazioni plasmatiche di citochine pro-infiammatorie, di proteina C reattiva (PCR) e di ferritina, che causa danni sistemici significativi. Le cellule mononucleate come i neutrofilo e i monociti circolanti e tissutali infiltrati a livello delle cavità e delle pareti alveolari producono grandi quantità di citochine pro-infiammatorie come l'interleuchina-6 (IL-6), l'interleuchina-1 (IL-1) e fattori di necrosi tumorale (TNF) fino a configurare nei casi più severi un fenomeno denominato **"tempesta citochinica"**.

Alcuni studi mostrano che il marcato rilascio di citochine nell'infezione da COVID-19 sembra essere correlato alla gravità e alla mortalità della malattia.

- **Effetti citopatici diretti** del virus diretti verso i pneumociti delle pareti alveolari: i pneumociti di tipo II vanno frequentemente in contro a rottura delle membrane cellulari ed il parenchima polmonare è soggetto a fenomeni di necrosi e rimodellamento.

- **Fenomeni trombo-embolici:** nei pazienti con COVID-19 è stato descritto uno stato pro-trombotico secondario a livelli notevolmente aumentati di fibrina e fibrinogeno. Questo meccanismo è sinergico con la tempesta citochinica e la disfunzione endoteliale indotte dal virus. Nonostante gli esatti meccanismi patogenetici dell'ipercoagulabilità nella malattia da COVID-19 non sono ancora completamente noti, è probabile che il virus sia responsabile di un danno diretto sull'endotelio, a sua volta motore di meccanismi pro-infiammatori.

Diversi studi autoptici riportano reperti di trombosi dei capillari polmonari, suggerendo che gli eventi trombotici e la vasculopatia del letto capillare che ne deriva, possano ricoprire un ruolo patogenetico importante nel danno polmonare da COVID-19, provocando una alterata perfusione polmonare. Tali alterazioni sono infatti particolarmente frequenti nei pazienti con malattia da COVID-19 severa o critica, e sono rispecchiate a livello laboratoristico dal riscontro di segni di ipercoagulabilità quali elevate concentrazioni plasmatiche di D-dimero e fibrinogeno, incremento dei tempi di protrombina e di tromboplastina parziale attivata e trombocitopenia.

- **Fibrosi polmonare:** Tale processo è mediato dalla produzione di fattori pro-trombotici, il più comune dei quali il TGF- β [Il *fattore di crescita trasformante beta (o TGF- β)* è una proteina secreta (quindi presente nello spazio extracellulare) che fa parte del gruppo delle citochine. Esiste in almeno tre iso-forme chiamate TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3], al fine di promuovere i meccanismi di riparazione del parenchima polmonare danneggiato.

A causa della infiammazione polmonare protratta si instaureranno condizioni di edema polmonare, emorragia alveolare, atelettasia, incremento della barriera diffusiva a livello degli alveoli, collasso degli alveoli ed alterazione della meccanica ventilatoria, che contribuiranno ad aggravare gli scambi gassosi alveolo-capillari.

Trattamento respiratorio del paziente con COVID-19

A) PAZIENTI IN RESPIRO SPONTANEO

Nei pazienti che respirano autonomamente è di fondamentale importanza il monitoraggio della frequenza respiratoria e della fatica respiratoria, al fine di individuare il più precocemente possibili segni e sintomi di distress respiratorio, progressione della patologia e deterioramento.

Ai pazienti ipossici deve essere garantito un apporto di ossigeno sufficiente agli organi e tessuti mediante l'inhalazione di aria con ossigeno in frazioni superiori a quelle normalmente presenti a livello atmosferico (ossigenoterapia), il flusso di ossigeno deve essere titolato per ottenere una saturazione periferica (SpO_2) $> 92\%$. [La *pulsossimetria* è una particolare metodica, indiretta e non invasiva, che consente di misurare la saturazione di ossigeno nel sangue del paziente; più nel dettaglio, questo esame consente di determinare la saturazione in ossigeno dell'emoglobina presente nel sangue arterioso (spesso indicata con la sigla " SpO_2 "). Esistono differenti tipi di dispositivi per l'erogazione dell'ossigeno supplementare, che consentono l'erogazione di flussi differenti.

- Cannule nasali:** consistono in un tubicino flessibile che termina con due cannucce per le narici da cui viene erogato ossigeno. Questo dispositivo consente l'erogazione di ossigeno a bassi flussi: da 0,5 fino a 4-5 L/min.
- Maschera facciale:** la maschera semplice crea in prossimità delle vie aeree uno spazio nel quale viene erogato ossigeno che si miscela all'aria ambiente che entra per mezzo di aperture laterali. È in grado di somministrare una FiO_2 dal 35 al 55% tenendo un flusso tra i 6 e i 10 L/min.
- Maschera venturi:** è una maschera che copre naso e bocca a cui si adatta una valvola colorata che permette di erogare ossigeno controllandone la concentrazione con maggiore precisione. Cambiando la valvola si modifica la quantità di ossigeno erogata da 24% a 60%.
- Maschera facciale con reservoir:** è una maschera che copre naso e bocca a cui è applicato un serbatoio che si riempie dell'ossigeno erogato e da cui il paziente respira ossigeno quasi puro. Il flusso di ossigeno deve essere elevato, di almeno 10-15 L/min per garantire un sufficiente riempimento del serbatoio ed evitare il fenomeno di ristagno della anidride carbonica espirata dal paziente all'interno del sistema maschera-serbatoio. Questo dispositivo consente di raggiungere una frazione inspiratoria di ossigeno da 60% fino al 90%, caratteristica che lo rende il più indicato in situazioni di emergenza o in caso di ipossia severa.

Per i pazienti con dispnea ed ipossiemia da lieve a moderata, che non rispondono alla ossigenoterapia con i dispositivi precedentemente descritti, può essere indicato procedere con un'ossigenoterapia con cannule nasali ad alto flusso (*High Flow Nasal Cannula*: HFNC). L'ossigenoterapia HFNC comporta l'erogazione di ossigeno umidificato e riscaldato a flussi elevati, tipicamente da 20 a 60 L/min. Questo dispositivo è altamente tollerato dai pazienti e consente una ossigenazione fornendo al contempo una minima pressione di fine espirazione (PEEP), che potrebbe aiutare ad evitare l'atelettasia ed il de-reclutamento polmonare [Le manovre di reclutamento quindi hanno l'obiettivo di "riaprire" zone polmonari che viceversa non sarebbero raggiunte dalla ventilazione. Compito della PEEP è invece mantenere il risultato del reclutamento: senza una PEEP appropriata infatti si ha nuovamente un graduale

collasso delle aree reclutate]. Alcune recenti metanalisi suggeriscono che l'utilizzo delle cannule nasali ad alto flusso possa favorire una riduzione del rischio di intubazione e di ventilazione meccanica invasiva fino al 15% rispetto all'impegno di una ossigeno-terapia convenzionale.

[per approfondimento vedi: Meccanica respiratoria: <http://www.med.unipg.it>]

B) PAZIENTI CHE NECESSITANO DI VENTILAZIONE MECCANICA

La compromissione della meccanica respiratoria, l'incapacità di raggiungere valori ossigenativi adeguati e la presenza di acidosi respiratoria sono segnali che indicano la necessità di una ventilazione meccanica. La scelta tra tecniche di ventilazione non invasiva ed invasiva ed il corretto timing di inizio della ventilazione sono tematiche ancora estremamente controverse.

È infatti opinione condivisa che lo sviluppo di un eccessivo drive respiratorio, con tachipnea e incremento del lavoro respiratorio al fine di raggiungere parametri ossigenativi sufficienti, sia responsabile dell'instaurarsi di meccanismi di danno polmonare auto-inflittosi dal paziente stesso in una sorta di circolo vizioso. È tuttavia altrettanto importante evitare, laddove non siano indispensabili, manovre potenzialmente rischiose per il paziente, per questo motivo i criteri e le tempistiche di inizio della ventilazione restano ancora ad oggi oggetto di dibattito nella comunità scientifica.

□ VENTILAZIONE MECCANICA NON INVASIVA (NIV)

Il supporto ventilatorio non invasivo viene fornito collegando un apparecchio per la ventilazione, in grado quindi di generare pressioni positive, a maschere facciali o caschi posti sulla testa del paziente. Questa metodica richiede che il paziente sia neurologicamente intatto, collaborante ed abbia un buon controllo delle proprie vie aeree. A causa del rischio di aerosolizzazione con i tradizionali dispositivi di interfaccia NIV (vedi **figura**), l'impiego del casco ha preso maggiormente piede perché, riducendo le fughe aeree, costituisce una alternativa decisamente più sicura.



La ventilazione non invasiva è ampiamente utilizzata nei pazienti con COVID-19 come ultima alternativa, laddove l'ossigenoterapia convenzionale e l'HFNC avessero fallito, per evitare l'intubazione oro-tracheale. In alcune particolari sottopopolazioni di pazienti come, ad esempio, lo scompenso cardiaco acuto congestizio e BPCO, la NIV sembra essere una alternativa efficace nel prevenire l'intubazione e ridurre la mortalità.

□ VENTILAZIONE MECCANICA INVASIVA

L'intubazione endotracheale e la ventilazione meccanica sono indicate quando si presentano segni di distress respiratorio severo associate ad ipossiemia non responsivi alla NIV.

Gattinoni et al. distinguono due differenti fenotipi di polmonite da COVID-19:

□ **Tipo 1 o tipo “non-ARDS”**, propria di pazienti con elasticità polmonare conservata e scarsa risposta alle manovre di reclutamento polmonare. In questi pazienti l'ipossiemia sembra essere maggiormen-

te correlata all'alterazione della perfusione polmonare ed a meccanismi di vasocostrizione polmonare ipossica, responsabili dell'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione.

□ **Tipo 2 o Tipo “ARDS tipica”**, è invece riscontrata in pazienti con ipossiemia grave e elasticità polmonare marcatamente ridotta ed elevata risposta alle manovre di reclutamento polmonare.

Le caratteristiche sovrapposte di entrambi questi tipi di presentazioni possono essere presenti in un paziente come stadio intermedio.

La ventilazione meccanica dei pazienti con polmonite da COVID-19 dovrebbe essere dunque gestita sulla scorta di tale distinzione, prediligendo, nei pazienti con fenotipo di tipo 1, strategie ventilatorie volte a migliorare il disaccoppiamento ventilazione-perfusione, tramite l'impiego di volumi di ventilazione liberali di circa 7-8 mL/kg per atto, FR [*Frequenza Respiratoria*] inferiore a 20 atti/minuto e PEEP limitate.

Nei pazienti con fenotipo 2 si è invece in presenza di un polmone la cui elasticità è severamente compromessa. Per questo sarà necessario seguire gli approcci propri della gestione ventilatoria della ARDS classica, con volumi tidalici bassi (6 mL/kg per atto respiratorio), PEEP superiori, necessarie ad ottenere e mantenere il reclutamento alveolare, tollerando anche condizioni di ipercapnia pur di evitare il danno polmonare causato dalla ventilazione meccanica con pressioni o volumi elevati.

Trattamenti aggiuntivi:

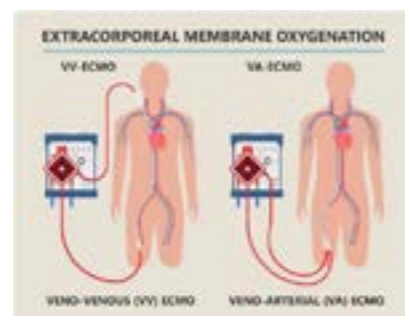
Blocco neuro-muscolare: L'impiego di farmaci bloccanti neuromuscolari può essere utile nei pazienti intubati e ventilati meccanicamente al fine di facilitare la ventilazione protettiva in quanto permettono di ridurre la resistenza delle vie aeree alla ventilazione ed evitare la non-sincronizzazione tra paziente e ventilatore.

Manovre di prono-supinazione: Una ulteriore arma terapeutica in caso di ipossia severa è costituita dalla posizione prona nei pazienti ventilati meccanicamente. L'alternanza tra fasi di posizione supina a fasi di posizione prona rappresenta una delle armi di maggior successo ossigenativo nei pazienti con malattia severa. Mettere i pazienti in posizione prona promuove il reclutamento alveolare ed aiuta a migliorare il disaccoppiamento tra ventilazione e perfusione. Si tratta tuttavia di una manovra non priva di complicanze, quali ad esempio l'estubazione accidentale o la instabilità emodinamica, da riservare esclusivamente ai casi più severi.



Vasodilatatori polmonari: L'impiego di vasodilatatori polmonari, il più diffuso dei quali l'Ossido Nitrico inalatorio, non è attualmente supportato da evidenze scientifiche, tuttavia trova impiego nei casi più severi di ipossiemia refrattaria agli altri trattamenti. Il razionale di tale trattamento è quello di ottenere una vasodilatazione che permetta una migliore perfusione delle aree polmonari ventilate, riducendo il fenomeno di shunt e migliorando in tale maniera gli scambi ossigenativi.

Dispositivi di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO): L'ECMO è una tecnica di circolazione extracorporea che prevede il passaggio di parte del volume circolante del paziente attraverso un circuito extracorporeo dotato di membrane in grado di scambiare gas vicariando la funzione polmonare compromessa. Si tratta di una tecnica altamente invasiva, associata ad una mortalità estremamente elevata, che pertanto viene presa in considerazione in pazienti attentamente selezionati dopo il fallimento di tutte le terapie convenzionali massimali.



ECMO: procedura di circolazione extracorporea a cui si ricorre come **supporto nei soggetti con insufficienza cardiaca o respiratoria.**

BIBLIOGRAFIA

1. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, Fontanet A, Cauchemez S, Salje H. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. Nature. 2021 Feb;590(7844):140-145. doi: 10.1038/s41586-020-2918-0. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33137809.
2. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/coronavirus-disease-2019-testing-basics#:~:text=There%20are%20two%20different%20types,diagnostic%20tests%20and%20antibody%20tests.&text=A%20diagnostic%20test%20can%20show,or%20isolate%20yourself%20from%20others.>
3. <https://www.fda.gov/health-professionals/closer-look-covid-19-diagnostic-testing>
4. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2020; 41: 145–51

DOMANDE A RISPOSTA MULTIPLA:

1. I test diagnostici per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 con maggiore sensibilità sono quelli che appartengono alla classe di:
 - a) test sierologici
 - b) test molecolari
 - c) test antigenici
2. Quale delle seguenti metodiche per l'ossigeno-terapia nei pazienti in respiro spontaneo consente l'erogazione di concentrazioni di ossigeno inalato superiori?
 - a) maschera venturi
 - b) cannule nasali
 - c) maschera con reservoir
3. Un rapporto PaO_2/FiO_2 inferiore a 100 indica:
 - a) insufficienza respiratoria severa
 - b) scambi respiratori nella norma
 - c) insufficienza respiratoria lieve-moderata
4. Il SOFA score è:
 - a) un punteggio ottenuto dalla somma di più punteggi che categorizzano il grado di disfunzione di vari organi ed apparati
 - b) uno score con valore prognostico di sopravvivenza nei pazienti ricoverati in terapia intensiva
 - c) comprende la valutazione della funzionalità di sistema nervoso centrale, apparato respiratorio, sistema coa-

glativo, cardio-circolatorio, funzionalità renale ed epatica

d) tutte le precedenti

5. Quali tra i seguenti non rientra tra i più frequenti sintomi dell'infezione da SARS-CoV-2?

- a) tosse
- b) febbre
- c) crisi convulsive
- d) astenia
- e) dispnea

6. Quali criteri definiscono la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)?

- a) criteri di Berlino
- b) criteri di Atene
- c) criteri di Barcellona

7. Nel SOFA score la funzionalità del sistema nervoso centrale viene studiata con:

- a) esame obiettivo neurologico
- b) scala A-V-P-U (Alert, verbal, Pain, unresponsive)
- c) elettroencefalogramma
- d) scala di Glasgow (GCS)

8. L'insufficienza respiratoria severa di tipo 1 o tipo "non-ARDS":

- a) si verifica quando l'elasticità polmonare è conservata
- b) è scarsamente responsiva alle manovre di reclutamento polmonare.
- c) causa ipossiemia prevalentemente per il meccanismo patofisiologico di alterazione del rapporto ventilazione/perfusione
- d) tutte le precedenti sono valide
- e) nessuna delle precedenti è valida

Risposte esatte: 1/b - 2/c - 3/a - 4/d - 5/c - 6/a - 7/d - 8/d

14. MANIFESTAZIONI CUTANEE IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Dario Didona¹ e Biagio Didona²

- 1) Funktionssoberarzt, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Philipps-Universität Marburg
- 2) Centro di Ricerca Integrata delle Malattie Rare, Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)-IRCCS, Roma

Riassunto

All'inizio della pandemia i dati sulle manifestazioni cutanee in corso di COVID-19 erano molto scarsi e la maggior parte dell'interesse era rivolto alle patologie cutanee dovute all'ingente e continuo utilizzo di dispositivi medico-sanitari (disinfettanti, mascherine, etc.). Infatti, a causa delle imponenti misure igienico-sanitarie, moltissimi operatori nel campo medico-sanitario riportavano la comparsa o l'esacerbazione di patologie cutanee, quali eczema irritativo da contatto, dermatite atopica o reazioni allergiche di vario tipo.

La natura delle lesioni cutanee in corso di COVID-19 è estremamente variabile. Attualmente sono stati descritti 6 differenti quadri clinici cutanei, che verranno discussi nel dettaglio in questo capitolo.

Introduzione

I dati statistici riguardanti le manifestazioni cutanee in corso di COVID-19 sono molto variabili. Infatti, i differenti quadri clinici cutanei sono stati riportati nello 0,2% della popolazione cinese affetta da COVID-19, mentre in Italia è stato calcolato che circa il 20% degli infetti ha sviluppato lesioni cutanee. Inoltre, in uno studio prospettico francese, è stata riportata la comparsa di lesioni cutanee in circa il 5% degli infetti (solo 5 pazienti su un totale di 103 infetti). Accanto a queste coorti di pazienti e ai dati statistici, molti autori hanno riportato casi di singoli pazienti affetti da COVID-19 con quadri clinici dermatologici variabili.

Tuttavia, rimane estremamente difficile poter distinguere le lesioni cutanee in corso di COVID-19 da quelle che si manifestano in corso di altre infezioni virali, in quanto è ben noto che diversi virus possono determinare la comparsa di rash cutanei. Non a caso nel gergo dermatologico si parla di rash morbilliforme o varicelliforme.

Dal momento che non è stata evidenziata nessuna correlazione certa tra le caratteristiche delle lesioni cutanee e l'andamento dell'infezione da COVID-19, le diverse manifestazioni cutanee sono state considerate non specifiche.

Rash urticarioide e angioedema

L'orticaria è un quadro dermatologico caratterizzato da pomfi eritematosi che si risolvono spontaneamente nell'arco di poche ore (**Figura 1**); l'angioedema rappresenta una delle possibili manifestazioni in corso di reazioni allergiche causata dall'imbibizione del derma.

Orticaria e angioedema possono essere scatenati da agenti virali e batterici, come citomegalovirus o Epstein-Barr virus. Tuttavia, è estremamente difficile poter evidenziare un rapporto causale tra l'infezione e il quadro clinico. Questo quadro dermatologico è stato riportato in circa il 16% dei pazienti con manifestazioni cutanee da COVID-19. In un altro studio, questo tipo di lesioni è stato riportato in circa il 19% dei casi. Nella coorte di pazienti descritta da Galvan Casas, il rash urticarioide è stato riscontrato in concomitanza della comparsa dei sintomi respiratori in pazienti con un quadro clinico di media severità; la durata dell'esantema è stata prevalentemente di circa una settimana. Il rash urticarioide in pazienti piretici è stato considerato un segno iniziale o

prodromico dell'infezione da COVID-19 e per questo motivo è stato consigliato l'isolamento dei pazienti che presentano questo tipo di quadro cutaneo. L'angioedema può essere presente ed è stato descritto in un paziente anziano che mostrava malessere generalizzato, affaticamento, faringodinia e febbre. In due pazienti affetti da COVID-19 è stata descritta la comparsa di urticaria-vasculite.

Figura 1. Tipico rash urticarioide in corso di COVID-19. Le lesioni sono diffuse su tutto il corpo ed estremamente pruriginose.



Rash morbilliforme/rash maculo-papuloso

Questo tipo di quadro clinico è caratterizzato dalla comparsa di macule e papule eritematose, solitamente localizzate agli arti e al tronco (**Figura 2**). È chiamato morbilliforme perché somiglia all'esantema che compare nei soggetti affetti da morbillo.

Nella coorte di pazienti descritta da Galvan Casas, questo tipo di quadro clinico è stato riportato in circa il 47% dei pazienti che presentavano lesioni cutanee, mentre nella casistica di De Giorgi, questo tipo di rash è stato descritto in circa il 70% dei pazienti con lesioni cutanee in corso di COVID-19. Inoltre, nella casistica pubblicata da Freeman, la percentuale riportata è simile (44% dei pazienti con lesioni cutanee), ma questo autore ha preferito dividere questo tipo di rash in tre sottogruppi: esantema morbilliforme (22%), rash maculoso (13%) e rash papulo-squamoso (9%). Inoltre, in questa casistica le lesioni cutanee erano estremamente pruriginose ed interessavano prevalentemente il tronco e gli arti. In aggiunta, è stato riportato che questo tipo di rash si manifestava dopo la comparsa dei sintomi dell'infezione da COVID-19.

Figura 2. Rash morbilliforme in corso di COVID-19. Le lesioni sono localizzate prevalentemente al tronco e agli arti.



Rash papulo-vescicoloso

Descritto inizialmente come rash varicelliforme, questo tipo di lesioni interessa prevalentemente il tronco ed è caratterizzato dall'assenza di prurito (**Figura 3**). Le lesioni papulo-vescicolose compaiono in media dopo 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi sistemici; il quadro clinico si risolve spontaneamente dopo circa una settimana senza sequele. La prevalenza di questo tipo di rash è estremamente variabile e in uno studio italiano multicentrico è stata riportata intorno al 18%. Tuttavia, nelle coorti descritte da Recalcati e De Giorgi questo quadro clinico è stato riportato rispettivamente nel 5,5% e nel 4% dei pazienti con lesioni cutanee affetti da COVID-19. Solitamente interessa soggetti con una età media di 60 anni, ma anche soggetti in età pediatrica possono presentare questo quadro clinico. Sono stati descritti due pattern principali: il primo è caratterizzato da lesioni più estese e polimorfe; il secondo è caratterizzato da lesioni monomorfe e localizzate, che coinvolgono solitamente la regione pettorale e del dorso.

Figura 3. Rash papulo-vescicoloso in corso di COVID-19. In questo caso è possibile intuire l'assenza di prurito per la mancanza di lesioni da grattamento.



Chilblain-like pattern

In questo caso, le lesioni assomigliano a quelle che si possono osservare in pazienti affetti da Chilblain-Lupus o da geloni. Questo tipo di lesioni è stato riportato per la prima volta in un giovane paziente italiano. Si tratta di lesioni estremamente frequenti che interessano maggiormente i soggetti caucasici. Si ritiene che questo tipo di lesioni possano essere provocate dalla produzione di interferon-gamma e da un danno endoteliale indotti dal COVID-19. Il quadro clinico è caratterizzato da macule o placche violacee che interessano prevalentemente i piedi e, meno frequentemente, le mani; raramente sono interessate altre regioni acrali [*lesioni a carico delle estremità del corpo come piedi, mani, avambracci e testa*]. del corpo (**Figura 4**). Le lesioni sono di solito associate a prurito e dolore urente, anche se una piccola percentuale di pazienti non ha riportato questa sintomatologia. Inoltre, a differenza degli altri quadri clinici cutanei in corso di COVID-19, le lesioni Chilblain-like [*lesioni acute dell'acro-ischemia (simil geloni), soprattutto nei pre-adolescenti e negli adolescenti*] sono state riportate prevalentemente in pazienti senza sintomi sistemici.

Lesioni livedoidi

Per livedo si intende la comparsa di macule reticolari bluastre dovuta verosimilmente ad un processo vasculopatico multifattoriale che induce una riduzione della velocità del flusso sanguigno nella cute. Si distinguono la livedo reticolare (**Figura 5**), caratterizzata da lesioni simmetriche e circolari, e la livedo racemosa, caratterizzata da lesioni circolari incomplete e asimmetriche, più marcate e grossolane. Nella coorte descritta da Freeman è stata riportata una rispettivamente del 3,5% e dello 0,6%.



Figura 4. Lesione Chilblain-Lupus-like in corso di COVID-19. In questo caso, la localizzazione è atipica, in quanto questo tipo di lesioni interessa generalmente le dita dei piedi.



Figura 5. Livedo reticolare in corso di COVID-19. Le lesioni sono simmetriche e non estremamente marcate; il pattern circolare delle lesioni non è interrotto, caratteristica che distingue la livedo reticolare da quella racemosa. In questa paziente sono interessati gli arti superiori, mentre solitamente queste lesioni compaiono agli arti inferiori.

Lesioni purpuriche

Le lesioni purpuriche sono state riportate più frequentemente in soggetti anziani e con un andamento severo dell'infezione da COVID-19 (**Figura 6**). In diversi casi è stata riportata una prognosi infausta in caso di comparsa di lesioni petecchiali. La comparsa di queste lesioni è probabilmente dovuta al danno endoteliale indotto dal virus o dall'alterata risposta infiammatoria in corso di infezione da COVID-19. Questo quadro clinico è stato riportato raramente e interessa circa l'8% dei soggetti che presentano lesioni cutanee in corso di infezione da COVID-19. Nella coorte descritta da Freeman questo quadro clinico è stato evidenziato invece solo in circa il 2% degli affetti da COVID-19. Le lesioni purpuriche possono interessare le aree delle grosse pieghe cutanee oppure le regioni acrali. Nei casi più gravi, le petecchie possono evolvere in lesioni bollose o anche necrotiche (**Figura 6**).



Figura 6. Lesioni petecchiali in corso di COVID-19. Queste lesioni sono prevalentemente localizzate agli arti inferiori.

Bibliografia

De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Aug; 83(2):674–5

Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *ClinExp Dermatol.* 2020 May; 45(7): 872–5.

Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Oct;83(4):1118–29.

Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Jul;183(1):71–7.

Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jul; 83(1): 280–5.

DOMANDE A RISPOSTA MULTIPLA

1. Quanti sono i principali quadri clinici cutanei descritti in corso di infezione da COVID-19?

- 3
- 4
- 5
- 6

2. Le lesioni Chilblain-like sono più frequenti

- Nei pazienti asintomatici
- Nei pazienti sintomatici
- Non sono state descritte questo tipo di lesioni
- In egual misura nei soggetti sintomatici e in quelli asintomatici

Risposte esatte: 1/d – 2/a

15. MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Antonio Zito¹, Mauro Ceroni¹, Tino Emanuele Poloni²

1) Medico specializzando in Neurologia presso l'università degli studi di Pavia; Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia; IRCCS Fondazione Mondino, Pavia (PV)

2) Professore associato di Neurologia presso l'università degli studi di Pavia; Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia; IRCCS Fondazione Mondino, Pavia (PV)

3) Dirigente Medico presso ASP Golgi Redaelli; Dipartimento di Neurologia e Neuropatologia; Banca del Cervello Abbiategrosso; Fondazione Golgi-Cenci; Abbiategrosso (MI)

Riassunto

Le manifestazioni cliniche della malattia da coronavirus-19 (COVID-19) sono principalmente a carico del sistema respiratorio, tuttavia sin dall'inizio della pandemia sono state osservate complicanze neurologiche, i cui meccanismi fisiopatologici sono ancora da approfondire. Le complicanze neurologiche da COVID-19 colpiscono sia il sistema nervoso centrale che quello periferico, con quadri clinici piuttosto variabili, come ad esempio disturbi dell'olfatto e del gusto, alterazioni dello stato di coscienza e deficit motorio a livello degli arti e a livello dei muscoli bulbari.

Inoltre sono stati descritti disturbi neurologici persistenti o di nuova insorgenza, post-COVID-19, che spesso si sovrappongono a disturbi di natura psichiatrica, come ad esempio la sindrome da stress post-traumatico, ma possono anche essere rappresentati da deficit cognitivi isolati.

Lo scopo di questo approfondimento è la descrizione dei meccanismi fisiopatologici, dei dati epidemiologici, della presentazione clinica e della diagnostica di tutte le possibili manifestazioni neurologiche del COVID-19.

Introduzione

Il COVID-19 provoca danni evidenti a carico del sistema respiratorio: in particolare la condizione clinica più grave è una severa polmonite interstiziale bilaterale, gravata da alta mortalità negli anziani. Questa manifestazione clinica viene definita "Sindrome Acuta Respiratoria Severa", il cui acronimo dà il nome al virus responsabile del COVID-19, ovvero il SARS-Cov-2.

Tuttavia, come nel caso di altri coronavirus (ad esempio il SARS-CoV e MERS-CoV), sin dal primo focolaio nella città di Wuhan sono state individuate anche manifestazioni neurologiche sia a carico del sistema nervoso centrale sia di quello periferico.

Tra le complicanze del sistema nervoso centrale (SNC) si annoverano quadri clinici di encefalopatia con o senza delirium, encefaliti, encefalomieliti disseminate acute e complicanze cerebrovascolari.

A livello del Sistema Nervoso Periferico (SNP) possiamo osservare il coinvolgimento del nervo olfattivo, più raramente di altri nervi cranici, la Poliradicolonevrite di Guillain-Barré (GB) e le complicanze neuromuscolari da malattia critica.

Per valutare sia gli effetti immediati che le conseguenze a lungo termine delle complicanze neurologiche del COVID-19, la Società Italiana di Neurologia ha patrocinato uno studio multicentrico prospettico italiano, chiamato per l'appunto

“NEUROCOVID”, che è tuttora in corso.

Patogenesi ed anatomia patologica

I meccanismi fisiopatologici delle manifestazioni neurologiche legate al SARS-CoV-2 sono molteplici e potrebbero essere suddivisi in meccanismi diretti, dovuti all'invasione e alla replicazione del virus, e meccanismi indiretti, come ad esempio la risposta infiammatoria del sistema immunitario innato ed adattativo.

Per quanto riguarda l'invasione diretta, il Sars-CoV-2 può legarsi tramite la proteina S “spike” ai recettori ACE-2 delle cellule dell'ospite umano, presenti non solo nell'epitelio respiratorio, ma anche nelle cellule endoteliali di tutti gli organi ed in alcuni neuroni, in particolare quelli presenti nel tronco encefalico.

Un meccanismo di invasione diretta nel sistema nervoso potrebbe essere la via “transinaptica”: il virus migra dalle sinapsi, situate in periferia (ad esempio nell'epitelio nasale olfattorio, o nelle mucose delle vie respiratorie), verso il sistema nervoso centrale. Sono state ipotizzate due vie transinaptiche:

- la prima attraverso il nervo olfattorio fino al bulbo olfattorio e ai lobi frontali. Nei pazienti con COVID-19 sono state osservate alterazioni alla Risonanza Magnetica [RM] del bulbo olfattorio e sono state rilevate alterazioni a livello di studi autoptici con presenza anche di RNA virale.

- la seconda attraverso il nervo vago o il glossofaringeo fino al tronco encefalico. A supporto dell'invasione diretta attraverso questa via, troviamo la presenza di virioni negli assoni di nervi cranici inferiori e rari virioni nel ponte e nel bulbo.

Infine, un altro ingresso teorizzato è attraverso la barriera emato-encefalica; tuttavia, la presenza di virioni nelle cellule endoteliali è stata dimostrata in casi estremamente rari.

Tra i meccanismi indiretti, spicca tra tutti la risposta infiammatoria dell'immunità innata (ad esempio l'attivazione dei macrofagi a livello sistemico oppure della microglia [vedi glossario] a livello del SNC), che porta ad una tempesta citochinica; infatti, i livelli ematici delle citochine IL6, IL1, [vedi glossario], TNF [Tumor Necrosis Factor], sono particolarmente elevati nei pazienti con COVID-19. Questa risposta infiammatoria risulta essere un'arma a doppio taglio in quanto, sebbene aiuti a combattere il virus, può provocare dei danni tissutali non solo a livello dei polmoni, ma anche a carico del sistema nervoso, dei reni e del sistema cardiocircolatorio. Per contrastare questo meccanismo di danno, sono state tentate terapie con immunosoppressori, come corticosteroidi o anticorpi monoclonali contro le citochine IL-6 e IL-1, con efficacia terapeutica non dimostrata in modo univoco. La tempesta citochinica sembrerebbe inoltre causare una disfunzione endoteliale, responsabile di un danno della barriera ematoencefalica e di conseguenti eventi trombotici cerebrali, specie a carico dei piccoli vasi cerebrali. Un altro meccanismo indiretto dei frequenti eventi tromboembolici nei pazienti COVID-19, come ad esempio la trombo embolia polmonare e gli eventi cerebrovascolari (vedi sotto), è lo stato pro-coagulativo indotto dalle citochine.

L'attivazione abnorme dell'immunità adattativa, come ad esempio i linfociti T e B, è un altro meccanismo indiretto importante perché partecipa all'aumento della tempesta citochinica. Inoltre, anche se contribuisce all'eliminazione del SARS-CoV-2 nelle cellule infettate riconoscendo gli antigeni virali, l'immunità adattativa potrebbe colpire antigeni umani configurando un processo autoimmune dovuto alla somiglianza fra antigeni virali e neuronali (“mimetismo molecolare”).

Dal punto di vista dell'anatomia patologica, oltre alla congestione ed all'edema cerebrale, tipico dei fenomeni ipossico-ischemici che accompagnano l'insufficienza respiratoria, il quadro neuropatologico nel COVID-19 è dominato da due tipi di processi patologici: (1) danno vascolare ischemico/emorragico causato da alterazioni endoteliali e/o fenomeni trom-

botici anche conseguenti ai trattamenti di terapia intensiva, alterazioni cardiache e allungamento prolungato; (2) danno da processi infiammatori e disimmuni [vedi glossario], che includono lesioni demielinizzanti disseminate, meningoencefaliti e infiltrati linfocitari. Inoltre, si è osservata un'importante attivazione del sistema immunitario innato, come la microglia [vedi glossario], specialmente a livello del tronco encefalico inferiore, dove troviamo un'infiltrazione perivascolare microgliale e noduli microgliali nel parenchima. Questa infiammazione del tronco encefalo è in linea con l'espressione dei recettori ACE2 a livello dei neuroni del bulbo e del ponte.

Nei pazienti con decadimento cognitivo e COVID-19, l'attivazione della microglia è presente soprattutto nella corteccia fronto-temporale e dell'ippocampo, mentre nelle forme complicate da delirium si è osservata un'importante attivazione microgliale soprattutto a livello dell'ippocampo. I processi neuro degenerativi presenti nei pazienti con decadimento cognitivo sono spesso associati ad attivazione microgliale anche indipendentemente dal COVID-19; si potrebbe ipotizzare quindi un effetto additivo tra le due condizioni, che potrebbe spiegare la maggior prevalenza di delirium in questi pazienti.

COMPLICANZE COVID-19 DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Encefalopatia e Delirium

Per Encefalopatia si intende un processo fisiopatologico che colpisce le funzioni cerebrali, dovuto a una disfunzione delle sinapsi indotta dalla presenza della microglia attivata (immunità innata) e dalla produzione di citochine, come avviene nelle infezioni sistemiche gravi, di cui il COVID-19 rappresenta un esempio emblematico. Inoltre, i quadri di encefalopatia possono essere sostenuti da altre condizioni che determinano una disfunzione sinaptica generalizzata come l'ipossia cerebrale, l'insufficienza respiratoria, epatica o renale, l'intossicazione da sostanze tossiche o da farmaci sedativi.

I sintomi dell'encefalopatia variano molto in base alla gravità dei processi eziologici sottostanti. Nelle forme lievi predominano alterazioni della vigilanza (sonnolenza o sopore) ed il rallentamento psico-motorio. Questa situazione clinica viene sintetizzata con la definizione anglosassone di “*sickness behavior*” [vedi glossario] che descrive una condizione comune a tutte le infezioni di una certa entità. Nelle forme più gravi osserviamo stati confusionali e agitazione psicomotoria che definiscono il quadro sindromico del delirium. Questo quadro può ulteriormente aggravarsi fino a provocare stupor e coma.

Il delirium può presentarsi nella variante ipercinetica, caratterizzata da uno stato di agitazione psicomotoria anche associata a manifestazioni allucinatorie e deliranti, oppure nella forma ipocinetica, caratterizzata da torpore psichico e tendenza all'assopimento; infine, si possono avere delle forme “miste” con fluttuazioni tra le due varianti. Una delle caratteristiche principali del delirium è la fluttuazione dei sintomi durante l'arco della giornata.

L'Encefalopatia con delirium è una complicanza neurologica del COVID-19 estremamente comune: infatti può essere presente fino ad un terzo dei pazienti ospedalizzati. I fattori predisponenti sono l'età avanzata, la presenza di decadimento cognitivo preesistente e la gravità del COVID-19. È importante sottolineare che il delirium è un fattore indipendente di mortalità per COVID-19, pertanto questa complicanza mette particolarmente a rischio i pazienti, che spesso risultano poco collaboranti rispetto alle terapie con ventilazione non invasiva (ad esempio togliendosi frequentemente i caschi o le maschere e favorendo anche la diffusione della malattia per il mancato rispetto delle norme igienico-sanitarie). È importante sottolineare che nei pazienti anziani con decadimento cognitivo, il delirium può comparire come prima manifestazione del COVID-19 e può inizialmente passare inosservato rispetto ad altri sintomi tipici, quali la febbre, la tosse, la dispnea.

Una così elevata prevalenza di quadri encefalopatici nei pazienti con COVID-19 può essere spiegata, oltre che dall'infezione e dallo stato infiammatorio, anche dall'ipossiemia, dalle alterazioni metaboliche e dai farmaci sedativi utilizzati nelle rianimazioni.

Encefaliti

L'encefalite è un processo infiammatorio lesionale specifico a carico del parenchima cerebrale in cui viene ingaggiata una risposta immunitaria adattativa con infiltrazione linfocitaria indotta dalla presenza di un agente infettante o da processi autoimmuni. Questa condizione patologica porta a manifestazioni neurologiche focali (deficit focali, cambiamenti comportamentali, disturbi della memoria e crisi epilettiche), legate alla sede del processo encefalitico anche con danno tissutale da necrosi o emorragia. Nell'encefalite, in relazione alla gravità e alla diffusione delle lesioni possono essere presenti anche quadri di sofferenza encefalopatica diffusa legata allo sviluppo di edema e alterazione della barriera ematoencefalica (cefalea, alterazioni della coscienza, stati confusionali). I sintomi neurologici dell'encefalite possono essere associati o meno alla presenza di febbre e sintomi sistemici.

Questa complicanza da SARS-CoV-2 è molto rara e di dubbia attribuzione eziologica (non sono disponibili dati neuropatologici certi in tal senso): infatti, sono descritti solo una quindicina di casi in tutta la letteratura. Dal punto di vista eziopatogenetico, la presenza del virus nel liquor è stata rilevata solo in pochi soggetti, mentre nella maggioranza la ricerca è risultata negativa. In questi ultimi casi si potrebbero ipotizzare la presenza di meccanismi indiretti di tipo autoimmune. Tuttavia, non è escludibile che ci sia la concomitanza casuale del COVID-19 con alcune rare forme di encefalite difficilmente diagnosticabili (come le forme autoimmuni anticorpo negative, forme infettive da agenti patogeni rari), specialmente alla luce dell'elevata prevalenza della positività per SARS-CoV-2 in molte aree del mondo.

Per i motivi suddetti, in questi pazienti è importante una diagnosi differenziale, tramite esami strumentali e laboratoristici. Gli esami più indicati sono la RM dell'encefalo con mezzo di contrasto, la rachicentesi con analisi del liquor e la ricerca di agenti infettivi batterici o virali sul liquor; in questi casi non è da trascurare un'investigazione su possibili cause autoimmuni o paraneoplastiche tramite la ricerca di anticorpi nel liquor e nel siero.

Encefalomieliti acute disseminate

L'encefalomielite acuta disseminata (*Acute Disseminated EncephaloMyelitis*, ADEM) è una sindrome infiammatoria, demielinizzante, per lo più monofasica, che esordisce solitamente entro alcune settimane dopo un evento infettivo.

L'eziopatogenesi più probabile è una reazione disimmune a carico della mielina, in seguito a un processo infettivo, come dimostrato nei modelli animali di encefalomielite autoimmune sperimentale, in cui si causa un danno del sistema nervoso, iniettando gli antigeni della mielina per via sottocutanea, in modo da innescare una risposta immunitaria. Anche in questo caso sono stati descritti una ventina di pazienti associati all'infezione da SARS-CoV-2, quindi, si tratta di una complicanza rara, vista la diffusione del virus in tutto il mondo.

Il quadro clinico dell'ADEM è dominato da sintomi molto variegati a seconda delle aree coinvolte, come ad esempio deficit neurologici focali sensitivi o motori, afasia, ipoestesia o sindromi midollari, associati a quadri di encefalopatia (vedi il paragrafo sopra). I quadri di ADEM possono essere combinati con quadri periferici di poliradicolonevrite (vedi di seguito).

Per la diagnosi è fondamentale la RM dell'encefalo con mezzo di contrasto, che evidenzia multiple lesioni demielinizzanti a carico della sostanza bianca dell'encefalo, ma anche a carico del midollo spinale. Tutte le lesioni sono in un singolo

evento demielinizzante poiché hanno tutte una captazione di mezzo di contrasto, che è segno di un danno della barriera ematoencefalica presente solo in lesioni di significato recente. Molto importante è l'esame del liquor che permette di escludere forme infettive e talvolta di osservare le bande oligoclonali esclusivamente liquorali, che tuttavia scompaiono quando si ripete l'esame, a differenza della sclerosi multipla.

Complicanze cerebrovascolari

Le complicanze Cerebrovascolari sono piuttosto comuni: il 2-3% dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 ha presentato un ictus ischemico, mentre circa lo 0,5-1% un ictus emorragico. L'ictus è una sindrome caratterizzata dall'improvvisa comparsa di segni o sintomi riferibili a deficit delle funzioni cerebrali, focali o globali di durata superiore alle 24 ore dovuti ad un'ostruzione di un vaso cerebrale (ictus ischemico) o ad una sua rottura con stravasamento ematico (ictus emorragico). Il D-Dimero nel sangue, che è un prodotto di degradazione dei trombi, è spesso elevato nei pazienti con COVID-19, per cui è presente uno stato di ipercoagulabilità, che potrebbe essere responsabile di una trombosi cerebrale. Una delle terapie per limitare l'ipercoagulazione in corso di COVID-19 è l'utilizzo di eparina per via sottocutanea a dosaggio scoagulante, che ha dimostrato di prevenire eventi embolici e ridurre la mortalità.

Paradossalmente, durante il periodo di quarantena legato al dilagare della pandemia da COVID-19, negli ospedali si è osservato un calo dei ricoveri per ictus. La ragione di questo calo sarebbe legata specialmente ad una riduzione dell'accesso in ospedale dei pazienti con forme meno gravi di ictus, per paura del contagio.

COMPLICANZE DEL COVID-19 DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Alterazioni dell'Olfatto e del Gusto

Nei pazienti affetti da COVID-19, l'anosmia o iposmia (perdita completa o parziale dell'olfatto) e l'ageusia o ipogeusia (perdita completa o parziale del gusto) sono dei sintomi comuni, in quanto in media il 40% dei pazienti li riferisce. La prevalenza di questi disturbi è alta nelle forme lievi di COVID-19 e nei pazienti giovani.

Dal punto di vista anatomopatologico, è stata osservata un'inflammatione del neuroepitelio olfattorio ed in alcuni casi del nervo olfattorio, oltre che la presenza di alterazioni del bulbo olfattorio alla RM, anche se i dati in letteratura appaiono contrastanti.

I sintomi del sistema olfattivo e/o gustativo sono spesso presenti anche in assenza di occlusione nasale; inoltre possono perdurare anche dopo la risoluzione della congestione nasale causata dal virus, facendo quindi supporre un interessamento del neuroepitelio olfattorio, che è importante non solo per l'olfatto, ma anche per il gusto. Inoltre, alterazioni del gusto, potrebbero essere causate dall'infezione degli assoni gustativi dei nervi facciali e glossofaringeo, come dimostrato dalla presenza dei virioni in questi nervi negli studi autoptici. La durata dei disturbi olfattivi e gustativi è in media di 8 giorni, ma in alcuni casi può durare più a lungo (vedi il paragrafo sui sintomi neurologici Post-COVID-19).

La poliradicolonevrite di Guillain Barré

La poliradicolonevrite di Guillain Barré (GB) è una patologia infiammatoria dei nervi periferici e delle loro radici nervose, spesso demielinizzante, che provoca classicamente un deficit motorio distale e simmetrico, ad esordio acuto-subacuto,

associato ad un'ipo-areflessia e che raggiunge la massima gravità entro quattro settimane dall'esordio. Nonostante le cause di GB non siano ancora del tutto chiare, l'ipotesi più accreditata è una reazione immunitaria contro antigeni del nervo, in seguito ad infezione, tramite ad esempio "mimetismo molecolare", ovvero una somiglianza molecolare tra l'antigene del nervo e quelli del virus. Infatti, più del 50% delle GB sono precedute da un'infezione nel corso di una o due settimane precedenti. L'agente infettivo associato alla GB più conosciuto è un batterio, il *Campylobacter Jejuni*, ma anche virus come l'EBV, il CMV, l'HIV, il virus dell'influenza e recentemente anche lo Zika virus sono stati correlati alla manifestazione della malattia.

Anche il SARS-CoV-2 è stato associato alla GB in oltre 60 casi descritti in letteratura.

La sindrome clinica può interessare i nervi frenici e cranici; il nervo cranico più frequentemente coinvolto è il nervo facciale, anche bilateralmente, seguito dal nervo vago e dal glossofaringeo. Non di rado si associano anche alterazioni del sistema nervoso autonomo, che possono provocare aritmie cardiache, ipotensione arteriosa, alterazioni delle pupille e disturbi della motilità intestinale.

La valutazione neurofisiologica, tramite elettroencefalografia ed elettromiografia, è molto importante, anche se nei primi dieci giorni può essere completamente negativa. All'inizio si osserva un allungamento delle latenze dell'onda F [*vedi glossario*], che nelle forme di GB indicano un danno a carico delle radici nervose. Successivamente, si osserva un rallentamento della conduzione dei nervi periferici, dovuti ad un danno della mielina e riduzione del potenziale composto del nervo. Esistono forme più rare di tipo assonale, con una riduzione delle ampiezze molto importante.

L'esame liquorale è utile nel supportare la diagnosi, che comunque rimane prevalentemente clinica e neurofisiologica. Nell'analisi del liquor tipicamente si osserva una dissociazione albumino-citologica, che consiste in un marcato aumento delle proteine con un numero di cellule nella norma o lievemente al di sopra del limite di norma.

La RM delle radici lombosacrali è un altro esame di supporto alla diagnosi, in quanto evidenzia una captazione del mezzo di contrasto delle radici nervose.

La GB è una urgenza neurologica dato che può causare una paralisi completa dei muscoli respiratori, determinando la necessità di intubare i pazienti. Nei pazienti con COVID-19 e GB spesso le due condizioni si sovrappongono, in considerazione sia della lentezza della guarigione dalla polmonite interstiziale che del rapido esordio di GB, in media a 12 giorni dall'infezione. Ne consegue un aumento della necessità del supporto ventilatorio fino al 40% dei casi.

Oltre alla GB, anche una sua variante rara, chiamata **sindrome di Miller Fisher**, è stata descritta in seguito al COVID-19. Il tipico quadro clinico di questa sindrome è caratterizzato da oftalmoplegia associata ad atassia e areflessia, oppure quadri incompleti con la presenza solo di oftalmoplegia o atassia associati alla ipo-areflessia. La presenza di anticorpi contro i gangliosidi che compongono i nervi, più specificatamente anticorpi anti-GQ1b [*anticorpi anti ganglio-gq1b*], è fortemente associata a questa rara variante di GB.

È interessante osservare come l'incidenza della GB in alcuni paesi, indipendentemente se legata o meno al COVID-19, sia risultata inferiore durante il periodo pandemico rispetto al periodo analogo dell'anno precedente e non correlata al picco epidemico. Anche se questo risultato potrebbe far pensare ad una associazione casuale tra GB e COVID-19, dobbiamo ricordare che la GB può essere innescata da numerosi agenti infettivi, la cui circolazione potrebbe essere stata fortemente ridotta dalle misure igienico-sanitarie attuate per contrastare la pandemia da SARS-CoV-2. Infatti, se si valuta COVID-19 come fattore predisponente per GB, si osserva un rischio relativo sei volte più elevato nei pazienti con positività del tampone per SARS-CoV-2 rispetto ai pazienti negativi.

Multinevriti Craniche

Il SARS-CoV-2 ha un particolare tropismo per i nervi cranici: oltre al nervo olfattorio (*il I nervo cranico*) descritto sopra, può interessare più raramente due o più nervi cranici, configurando un quadro clinico chiamato “Multinevrite cranica”.

Alcune paralisi del nervo facciale (*il VII nervo cranico*) sono comparse pochi giorni dopo l’esordio del COVID-19, in associazione ai disturbi olfattivi, oppure con disturbi sensitivi del volto legati al nervo trigemino. Invece l’interessamento del nervo facciale con i nervi cranici che controllano l’oculomozione può essere dovuto a delle varianti di GB, come la Miller Fisher.

Nei pazienti sottoposti a cure intensive e a ventilazione meccanica, sono state osservate alcune particolari forme di multinevrite cranica.

Una di queste forme è la **sindrome di Tapia**, che consiste in una paralisi unilaterale del vago (*X nervo cranico*) e dell’ipoglosso (*XII nervo cranico*) dovuti a fenomeni meccanici, come la compressione o l’eccessiva tensione, applicati sui due nervi durante il loro decorso extracranico comune. Nei pazienti con COVID-19 questi fenomeni meccanici potrebbero essere causati dalle manovre di pronazione che spesso sono necessarie durante il ricovero in rianimazione. La sintomatologia è caratterizzata da una paralisi dell’emilingua e del velo palatino con conseguente disfagia (dovute al danno sia dell’ipoglosso che del vago) e paralisi dell’emilaringe causa a sua volta di disfonia (dovute al danno del nervo vago).

Infine, un’altra forma evidenziata è la paralisi unilaterale o bilaterale del nervo vago, dell’ipoglosso e del nervo accessorio (*XI nervo cranico*), osservata dopo l’estubazione da ventilazione meccanica prolungata, in grado di determinare una paralisi bulbare isolata. Sebbene il meccanismo anche in questo caso possa essere compressivo, non si può escludere in queste forme un meccanismo disimmune, ad esempio una variante rara di GB, oppure addirittura un’invasione diretta attraverso la via transinaptica del nervo vago, con infiammazione della porzione inferiore del tronco encefalico. Sono a favore di queste ultime ipotesi la presenza di un interessamento bilaterale di alcuni nervi e l’asimmetria, che non dovrebbe essere presenti in un fenomeno puramente meccanico.

Complicazioni neuromuscolari legate alle cure intensive

Nei pazienti ricoverati in terapia intensiva per lunghi periodi e sotto ventilazione meccanica, si possono osservare dei deficit di forza che sono dovuti ad un danno del SNP, chiamato “polineuropatia da malattia critica”, oppure ad un danno dei muscoli, definita “miopatia da malattia critica”; talvolta le due condizioni possono coesistere.

I pazienti con COVID-19 possono richiedere molte settimane di ventilazione assistita, pertanto queste complicazioni da cure intensive sono state osservate in circa il 9% dei pazienti COVID-19, rispetto al 3,4% di quelli non-COVID. La maggiore frequenza nel COVID-19 potrebbe essere legata ad una maggiore durata della degenza in rianimazione, all’importante tempesta infiammatoria citochinica ed in parte anche all’uso di corticosteroidi.

Dal punto di vista clinico la polineuropatia da malattia critica interessa la parte più distale degli arti, inoltre sono frequentemente presenti una ipo-areflessia e dei disturbi sensitivi (ad esempio ipoestesia o parestesie). Invece, la miopatia da malattia critica si manifesta in prevalenza come una paresi della muscolatura prossimale degli arti in assenza di alterazioni sensitive. In entrambe le condizioni è presente un’importante debolezza anche della muscolatura respiratoria, che può determinare una difficoltà nello svezzamento dalla respirazione assistita.

È sempre necessario fare una diagnostica differenziale con forme di GB, che potrebbero esordire durante la degenza in rianimazione e passare inosservate in pazienti intubati e sedati.

Per la diagnosi sono fondamentali l’elettromiografia e l’elettroencefalografia, che permettono di definire la presenza di un danno a carico dei nervi e/o dei muscoli e a differenziare da altre condizioni come la GB e multiple neuropatie da in-

trappolamento. Questa diagnosi differenziale è particolarmente importante per l’approccio terapeutico, infatti la GB può essere trattata con Immunoglobuline ad alte dosi intravenose.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE POST-COVID-19

Dopo la guarigione dal COVID-19, alcuni pazienti riferiscono sintomi neurologici persistenti o la comparsa di nuovi disturbi neurologici. L’ipo/anosmia può essere un sintomo persistente, anche se si risolve in media entro 8 giorni e nell’80% dei casi entro un mese. In una minoranza dei casi può persistere anche oltre 6 mesi, nonostante in questi pazienti manchino i dati sul *follow-up* più a lungo termine.

Riguardo la comparsa di nuove manifestazioni neurologiche, sono stati riportati in seguito al COVID-19 sintomi della sfera neuropsichiatrica come alterazioni del sonno, disturbi d’ansia e dell’umore, mal di testa, astenia e problemi cognitivi.

La patogenesi di questi disturbi non è chiara, ma è verosimilmente multifattoriale da danni ipossico-ischemici cerebrali, dagli effetti collaterali di farmaci sedativi, dall’alterazione dei ritmi circadiani legati all’ospedalizzazione protratta ed infine dagli aspetti psicologici legati all’aver una malattia potenzialmente fatale e che determina isolamento sociale.

I disturbi d’ansia, dell’umore e del sonno possono essere riconducibili a problemi di natura psichiatrica: ad esempio in alcuni pazienti si sviluppa un quadro clinico ascrivibile ad una vera e propria sindrome da stress-post traumatico.

Inoltre, alterazioni cognitive insieme a disturbi dell’umore o d’ansia sono spesso presenti nei pazienti sopravvissuti ad una sindrome acuta respiratoria severa per altre eziologie e sottoposti a cure intensive e ventilazione meccanica. Dal punto di vista cognitivo in questi pazienti sono prevalentemente coinvolte le funzioni esecutive, l’attenzione e la memoria.

Tuttavia, è stata osservata la presenza di disturbi cognitivi anche in forme moderate di COVID-19 ospedalizzate, ma non richiedenti cure rianimatorie. I pazienti sono stati studiati nella fase subacuta, in media ad un mese dall’esordio, una volta guariti del tutto e vicini al momento delle dimissioni. La valutazione cognitiva consisteva sia in test di screening cognitivi (**valutazione cognitiva di Montreal**, chiamata “MOCA”) sia in test neuropsicologici approfonditi, con evidenza di alterazioni a carico della memoria e delle funzioni esecutive. Lo studio del metabolismo corticale, tramite PET, ha anche documentato un ipometabolismo a carico della corteccia fronto-parietale. Una forte limitazione di queste osservazioni è la mancanza di un test cognitivo precedente al COVID-19 (anche se la presenza di decadimento cognitivo nell’anamnesi era un criterio di esclusione dallo studio) e la mancata valutazione dei marker di neurodegenerazione come la proteina TAU e la beta-amiloide.

Considerato tutto, è comunque necessario prestare molta attenzione e non minimizzare i disturbi neurologici lamentati dai pazienti guariti dal COVID-19: infatti, i medici devono ricordarsi che esistono numerose sindromi “post-infezione virale” (ad esempio la nevralgia post-erpetica, la sindrome post-poliomielitica e la panencefalite sclerosante subacuta post-morbillo). Per questo motivo sono in atto numerosi studi di follow-up di questi pazienti, come ad esempio lo studio “NEUROCOVID”, patrocinato dalla Società Italiana di Neurologia.

Conclusioni

La presenza di un’ampia gamma di complicanze neurologiche del SNC e del SNP associate al COVID-19 non deve sorprenderci, vista la presenza di modelli animali per infezioni da coronavirus che spesso evidenziavano un danno del sistema nervoso, oltre che la presenza di complicanze neurologiche osservate in altri coronavirus nell’uomo.

I processi fisiopatologici delle complicanze neurologiche del SARS-CoV-2 sono più legati ad un meccanismo di danno indiretto, piuttosto che ad un'infezione diretta delle cellule del sistema nervoso, che ad oggi non è mai stata dimostrata in maniera definitiva. In particolare, la tempesta citochinica innescata dall'immunità innata (ad esempio, macrofagi, neutrofili, cellule microgliali), gli stati ipercoagulativi e le reazioni aberranti del sistema immunitario adattativo sono i processi più probabili di molte delle complicanze del SNC, come l'encefalopatia, encefaliti, ADEM, e delle complicanze del SNP, come le polineuropatie da malattia critica, GB e multinevriti craniche.

Invece l'anosmia e l'ipoguesia, tra i disturbi neurologici più comuni del virus, potrebbero essere secondari, oltre che a congestione nasale locale, ad un danno diretto del virus a carico del neuroepitelio olfattivo o degli assoni gustativi, che spesso vengono indicati come una porta d'ingresso del virus verso il SNC, anche se al momento questa ipotetica invasione non sembrerebbe causare frequentemente manifestazioni neurologiche severe, come l'encefalite o lesioni di multipli nervi cranici.

Queste complicanze non solo mettono a rischio la vita del paziente, specie se associate alle conseguenze della grave polmonite interstiziale, ma in aggiunta possono determinare dopo la guarigione esiti neurologici permanenti, che quindi comportano delle problematiche sociali ed economiche legate alla disabilità, anche se molto raramente.

Le manifestazioni neurologiche post-COVID-19 sono ancora "un'area grigia": se da un lato troviamo che molte manifestazioni potrebbero essere imputabili a condizioni psichiatriche secondarie al carico psicologico e sociale di questa malattia, dall'altro i disturbi cognitivi potrebbero essere secondari a meccanismi indiretti presenti in altre malattie (come ad esempio il danno ipossico-ischemico, cure invasive, esito dell'insulto infiammatorio della tempesta citochinica).

Infine, non possiamo negare che l'attenzione della comunità scientifica verso tutte le problematiche legate al COVID-19, sia neurologiche che di altri sistemi, potrebbe sovrastimare alcune manifestazioni neurologiche "non specifiche" da SARS-CoV-2, ma forse presenti in altre forme di polmonite severa, che però non sono mai state studiate così approfonditamente. Per queste ragioni, dovrebbero essere condotti nuovi studi sulle complicanze neurologiche che comparino le varie forme di polmonite interstiziale, come ad esempio quelle causate dall'influenza, in modo da evidenziare complicanze neurologiche più specifiche del COVID-19.

DOMANDE A RISPOSTA MULTIPLA

I) Le complicanze neurologiche da COVID-19:

- a) sono state scoperte solo nell'ultima fase della pandemia perché sono molto rare
- b) possono riguardare sia il sistema nervoso centrale che quello periferico
- c) si sono osservate solo con il SARS-CoV-2
- d) si manifestano solo in presenza di polmonite severa.
- e) nessuna delle precedenti

II) Quali sono i meccanismi indiretti di danno a carico del sistema nervoso del SARS-CoV-2?

- a) infezione dei neuroni da parte del virus
- b) rilascio di proteine virali nel liquor

c) reazione immunitaria aberrante

d) nessuna delle precedenti

e) tutte le precedenti

III) Quali sono le possibili vie di invasione diretta transinaptica del SARS-Cov-2?

a) attraverso il nervo trigemino fino al tronco encefalico

b) attraverso il nervo olfattivo fino al bulbo olfattivo

c) attraverso il nervo vago o il glossofaringeo fino al tronco encefalico

d) b+c

e) a+b

IV) Nei pazienti con decadimento cognitivo e delirium a livello anatomopatologico osserviamo:

a) infiltrati linfocitari a livello dell'ippocampo e dei lobi frontali

b) particelle virali intraneuronali a livello dell'ippocampo

c) Infiammazione e noduli microgliali a livello dell'ippocampo e dell'amigdala

d) attivazione microgliale a livello dell'ippocampo e dei lobi frontali

e) tutte le precedenti

V) Le forme di encefalite associate al SARS-CoV-2:

a) sono frequentemente associate ad invasione diretta del virus, con riscontro di RNA virale su liquor

b) sono encefaliti emorragiche con interessamento prevalente dei lobi temporali

c) sono dovute solamente a meccanismi indiretti e non è mai stato rilevato RNA virale su liquor

d) nella maggior parte dei casi non si è rilevato RNA virale su liquor

e) nessuna delle precedenti

VI) Le complicanze cerebrovascolari nel COVID-19

a) possono interessare anche il 3-4% dei pazienti ospedalizzati

b) l'ictus ischemico è la forma più frequente

c) possono essere dovute a stati ipercoagulativi, con aumento del D-Dimero nel sangue dei pazienti

d) possono essere dovute ad endotelite o disfunzione endoteliale

e) tutte le precedenti

VII) I disturbi dell'olfatto e del gusto nel COVID-19:

a) sono probabilmente causati da meccanismi disimmuni

- b) possono essere presenti nel 40% dei casi
- c) sono prevalentemente dovuti all'ostruzione nasale legata alla congestione mucosa del virus
- d) sono dovuti ad un'infezione diretta del virus a livello delle aree corticali del gusto e dell'olfatto
- e) nessuna delle precedenti

VIII) La sindrome di Guillain Barrè nel COVID-19:

- a) è un'associazione casuale e non causale
- b) può determinare insufficienza respiratoria e intubazione solo nel 20% dei pazienti
- c) causa spesso alterazioni sensitive e motorie dei distretti prossimali degli arti
- d) può frequentemente causare alterazioni di coscienza e coma
- e) nessuna delle precedenti

IX) La sindrome di Tapia:

- a) è una paralisi unilaterale del nervo vago e ipoglosso
- b) è causata da fenomeni meccanici
- c) potrebbe essere causata dalle manovre di pronazione nel COVID-19
- d) i pazienti lamentano disfagia e disfonia
- e) tutte le precedenti.

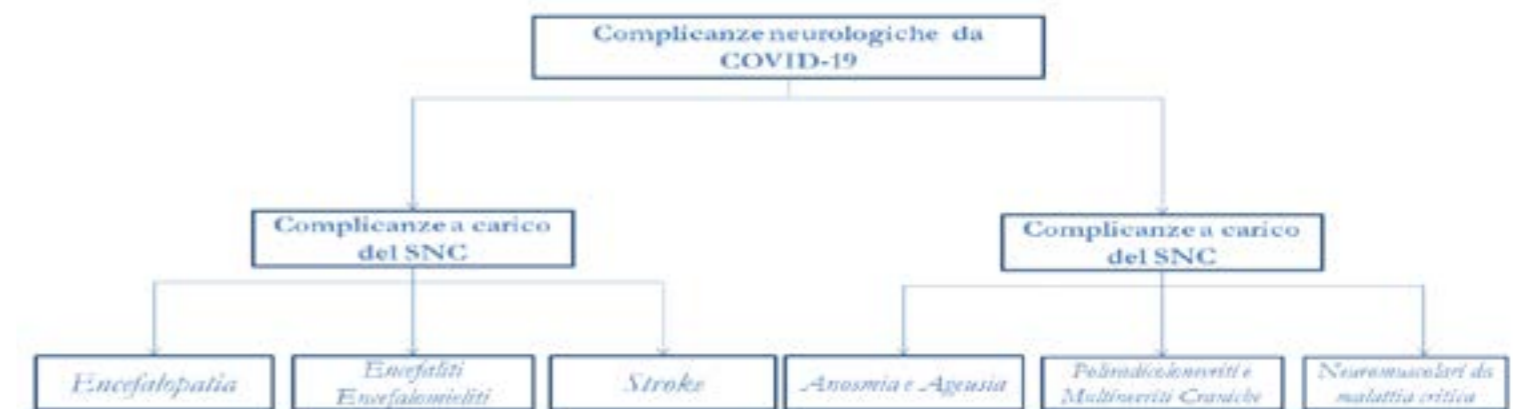
X) Le complicanze neuromuscolari da malattia critica:

- a) sono complicanze che colpiscono i nervi, i muscoli e la placca neuromuscolare
- b) la polineuropatia da malattia critica colpisce i distretti muscolari prossimali
- c) la miopatia da malattia critica colpisce i distretti muscolari distali
- d) sono più frequenti nel COVID-19 che in altre malattie critiche
- e) nessuna delle precedenti

XI) Le complicanze neurologiche post-COVID-19:

- a) sono presenti in quasi tutti i pazienti
- b) possono essere secondarie a disturbi psichiatrici
- c) possono coinvolgere i domini cognitivi del linguaggio e delle abilità visuo-spaziali
- d) sono dovute esclusivamente alla sindrome respiratoria acuta
- e) nessuna delle precedenti

Risposte esatte: 1/b – 2/c – 3/d – 4/d – 5/d – 6/e – 7/b – 8/e – 9/c – 10/d – 11/b



Algoritmo sulla classificazione delle complicanze neurologiche da COVID-19

Bibliografia

1. Prevalence and prognostic value of Delirium as the initial presentation of COVID-19 in the elderly with dementia: An Italian retrospective study; Poloni, Tino Emanuele et al; E Clinical Medicine, Volume 26, 100490
2. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series; Matschke, Jakob et al.; The Lancet Neurology, Volume 19, Anno 2020, pagine: 919 – 929
3. Neurological associations of COVID-19; Ellul, Mark A et al; The Lancet Neurology, Volume 19, Anno 2020, pagine: 767 – 783
4. COVID-19 and Guillain–Barré Syndrome: A Case Report and Review of Literature; Zito, A et al; Frontiers in Neurology, Volume 11, Anno 2020, articonumero 909
5. Isolated bulbar palsy after SARS-CoV-2 infection Todisco, Massimiliano et al. The Lancet Neurology, Volume 20, Anno 2021, pagine: 169 – 170
6. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19, Hosp, Jonas A et al; Brain, 2021; pubblicato solo online.

Glossario

ACE2: *Angiotensin-Converting Enzyme 2, enzima di conversione dell'angiotensina 2, uno degli ormoni coinvolti nei meccanismi di regolazio-*

ne della pressione sanguigna. Nel caso di Covid-19, ACE2 è la «porta» che il virus utilizza per entrare nelle cellule.

Bande oligoclonali esclusivamente liquorali: *elevate quantità di particolari anticorpi (IgG) nel liquor rispetto al siero, che esprimono la presenza di un'attività immune anomala nel sistema nervoso centrale, e quindi di un probabile processo infiammatorio a carico delle strutture nervose.*

Campylobacter Jejuni: *è un batterio Gram-negativo, che si trasmette per via oro-fecale.*

È responsabile di una gastroenterite, di cui è uno delle cause più comuni in tutto il mondo, particolarmente debilitante.

CMV: *Citomegalovirus, è un virus della famiglia degli herpesviridae, sottofamiglia dei Beta herpesvirinae, trasmesso per via materno-fetale o tramite contatto con vari liquidi corporei. Il virus è responsabile di infezioni che colpiscono frequentemente il feto con conseguenti malformazioni o morti fetali, oppure i bambini o gli adolescenti, causando una sindrome simil-influenzale o una sindrome simile alla mononucleosi infettiva. Si manifesta raramente negli adulti, soprattutto immunocompromessi, e può dare quadri di infezione sistemica con disfunzione multiorgano.*

EBV: *Epsin Barr Virus, chiamato anche Herpesvirus umano 4 è un virus della famiglia dei Herpesviridae, sottofamiglia dei Gamma herpesvirinae, viene trasmesso prevalentemente tramite saliva. Il virus è responsabile di malattie infettive, come la Mononucleosi infettiva o di patologie tumorali, come il linfoma di Burkitt.*

Neuropatia da intrappolamento: *un'alterazione patologica del nervoso periferico nei punti anatomici dove lo spazio deputato al passaggio del nervo è molto limitato, dove possono essere favoriti fenomeni compressivi. La sindrome del tunnel carpale è la più comune sindrome da intrappolamento, che interessa il nervo mediano nel passaggio nel tunnel carpale.*

HIV: *Human Immunodeficiency virus fa parte della famiglia dei Retroviridae, Sottofamiglia Orthoretrovirinae, che provoca la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e viene trasmesso per via sessuale o per contatto con sangue. I pazienti con AIDS sono suscettibili a numerose infezioni, anche di agenti infettivi opportunistici, ovvero che diventano patogeni solo in condizioni di indebolimento del sistema immunitario.*

IL1: *L'Interleuchina 1, è la prima citochina a essere stata scoperta, viene secreta in seguito a processi infiammatori, soprattutto infettivi o reumatologici, da vari tipi di cellule del sistema immunitario innato (macrofagi, monociti e cellule dendritiche), ma anche da cellule endoteliali e dai fibroblasti. Contribuisce a molti processi infiammatori sia localmente al tessuto coinvolto sia nelle risposte sistemiche.*

IL6: *L'Interleuchina 6, è una citochina che viene secreta specialmente dai macrofagi e dai Linfociti T. Questo citochina è un importante mediatore della febbre poiché passa la barriera emato-encefalica e favorisce la sintesi di PGE2 nell'ipotalamo.*

Microglia: *tipo di cellule della glia che si occupano della prima e principale difesa immunitaria innata nel sistema nervoso centrale (SNC), svolgendo ruoli simili ai macrofagi presenti in altri organi.*

Multinevrite cranica: *processo patologico a carico di due o più nervi cranici, dovuto alle più varie eziologie, ad esempio processi infiammatori del nervo, processi tumorali o infettivi della base cranica. Uno dei nervi più frequentemente coinvolti è il nervo facciale.*

Onda F o onda di Faraday: *è una piccola risposta muscolare a latenza tardiva, che si evoca stimolando il nervo dalla periferia verso i motoneuroni delle corna anteriori: il potenziale d'azione generato viaggia prima in senso centripeto verso i motoneuroni, che a loro voltasi attivano e generano un nuovo potenziale d'azione che viaggia in maniera centrifuga verso il muscolo, che quindi viene registrato più tardivamente. La latenza minima dell'onda F è un parametro importante poiché valuta la conduzione dei nervi prossimali, che non possono essere valutabili con le normali conduzioni nervose.*

Patologia disimmune o autoimmune: *patologie che derivano da un'alterazione del sistema immunitario che si crea per motivi che ancora non conosciamo: alcuni autori ipotizzano fatti virali, altri fattori ambientali, ma in realtà non abbiamo una cognizione precisa delle cause per cui si scateni il processo patogenetico, cioè il meccanismo che provoca la malattia.*

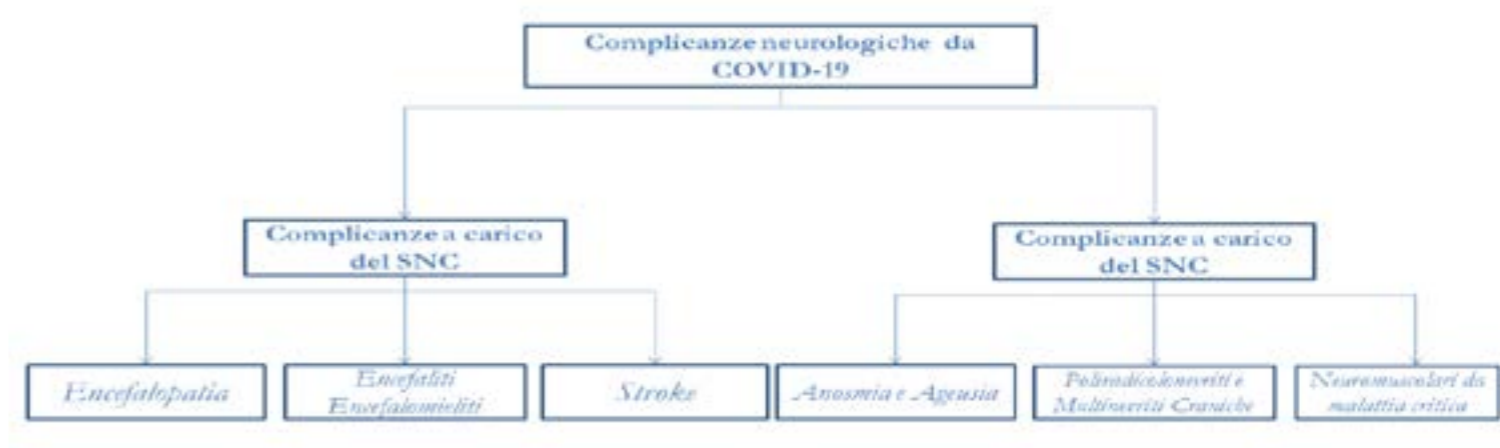
Poliradicolonevrite: *è una infiammazione, spesso demielinizante, a carico sia delle radici nervose, sia dei nervi periferici, legata spesso a*

processi di natura autoimmune o post-virali. La sindrome di Guillain Barré è una forma acuta di questa infiammazione.

Sickness behavior: *è uno stato di debilitazione fisica, presente durante stati infiammatori sistemici di varia natura, che portano ad una riduzione dell'attività, scarso interesse per l'ambiente, diminuzione dell'appetito, astenia, sonnolenza e iniziale rallentamento psichico.*

TNF: *Il Tumor Necrosis Factor è una citochina prodotta prevalentemente dai macrofagi in risposta ad infiammazione acuta, è in grado di produrre risposte sistemiche come la febbre e la cachessia, inoltre se presente eccessivamente induce la morte cellulare.*

Zika Virus: *è un virus della famiglia dei Flaviviridae, genere Flavivirus, viene trasmesso tramite puntura di zanzara. Il virus causa una*



Algoritmo sulla classificazione delle complicanze neurologiche da COVID-19

16. IL RUOLO DEL MEDICO DI BASE IN CORSO DI INFEZIONE DA COVID

Giovanni Leoni –Presidente OMCeO Venezia-Vicepresidente FNOMCeO

C'è un elenco che mentre scrivo è arrivato a 359 nomi, si trova nella home page della FNOMCeO - Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Sono i medici morti per Covid durante la pandemia ed il Presidente della Federazione Filippo Anelli li saluta così *“Nell'elenco si è deciso di includere tutti i medici, pensionati o ancora in attività, perché per noi tutti i medici sono uguali e uguale è il cordoglio per la loro perdita. Alcuni dei medici pensionati, inoltre, erano rimasti o erano stati richiamati in attività; alcuni di loro avevano risposto a una chiamata d'aiuto. Perché non si smette mai di essere medici, lo si resta sino in fondo e per tutta la vita”*.

Se si scorrono i nomi ed i ruoli ci si accorge che circa il 45% dei caduti sono medici di medicina generale in ruolo o comunque ancora in attività come pensionati. Stessa percentuale circa il 45% per gli ospedalieri, i restanti sono odontoiatri, universitari o liberi professionisti. Ma dato che gli ospedalieri come numero sono circa il doppio degli MMG è logico concludere che il tasso di mortalità per Covid per i MMG si è rivelato il doppio dei loro colleghi.

Ogni altra considerazione appare a questo punto superflua davanti alla scomparsa di tanti medici, una fine silenziosa di persone che hanno continuato a lavorare fino a quando si sono ammalati a loro volta, una strana situazione che ha caratterizzato il momento più buio nel periodo storico e sociale successivo alla seconda guerra mondiale (1).

La pandemia si è presentata come una sindrome simil influenzale, lontana, in Cina, da bloccare in aeroporto ed alle frontiere, con caratteristiche simili alla SARS, e così è stata trattata inizialmente con informazioni scarse ed in mancanza di dati europei. Nel 2003 la SARS (Sindrome Respiratoria Acuta Grave) ha rappresentato la prima minaccia globale per il XXI secolo, nel 2009 c'era stata l'importante pandemia H1N1, la “suina” con effetti non tanto diversi da una normale influenza, ma doveva essere un segnale importante, nel 2013 la MERS (Sindrome Respiratoria Medio-Orientale).

In data 14/2/2020 il virologo Roberto Burioni ad un congresso medico a Cortina d'Ampezzo, in cui eravamo ancora tutti senza mascherina, evidenziava i pochi dati allo stato disponibili sul COVID-19 e la necessità di elaborare una esperienza europea sull'argomento. Tutto sembrava ancora lontano.

Roberto Stella, medico di medicina generale, presidente OMCeO Varese e responsabile della Formazione per FNOMCeO riusciva a pubblicare sul sito della Federazione Nazionale in data 28/2/2020 il primo corso FAD sul Covid elaborato fra dicembre e gennaio, un corso completato da circa 30.000 medici italiani. Il Dott. Stella morirà di Covid in data 11/3/2020 dopo un breve ricovero in terapia intensiva e dopo aver continuato al lavorare con la tosse ed i sintomi iniziali fino a quando ha potuto. Non voleva lasciare il suo lavoro ed i suoi pazienti che sempre più numerosi si ammalavano di una strana “influenza”.

In data 23/2/2020 io ero di turno di guardia nel mio reparto di Chirurgia Generale e rapidamente si diffondeva l'annuncio di 2 casi Covid ricoverati in Rianimazione proprio nel mio ospedale a Venezia, il Carnevale veniva chiuso bruscamente dopo che 20.000 persone si erano concentrate in Piazza San Marco, moltissime in maschera, ma carnevalesca... (2).

Così nella fase iniziale i medici di medicina generale in particolare nel Nord Italia durante la prima ondata hanno continuato a seguire i propri pazienti che si ammalavano sempre più numerosi, visitandoli in ambulatorio o a domicilio nella maggior parte dei casi senza protezioni, prescrivendo terapie prevalentemente sintomatiche in attesa di indicazioni dedicate, ma con alcune differenze.

Alberto Aronica MMG in data 27/4/2020 cercava una risposta al dato che in Lombardia si contavano più contagiati e più vittime dell'epidemia rispetto alle altre regioni italiane.

Tra le diverse ipotesi dell'epoca l'età media più avanzata della popolazione lombarda, il ruolo giocato dell'inquinamento da polveri sottili, la possibile mutazione genetica del virus.

Ma la Lombardia ed il Veneto, regioni confinanti con condizioni ambientali e socio-economiche simili, differivano per il numero dei pazienti ricoverati per Coronavirus.

In data 21 marzo 2020 in Lombardia erano il 47% con un 46% in isolamento domiciliare, mentre in Veneto i ricoverati erano solo il 22% a fronte di un 70% in isolamento domiciliare. Già in tale data l'osservazione era che questa notevole differenza si rifletteva sui dati della letalità che in Lombardia arriva al 12%, mentre in Veneto al 3%. (3)

I MMG hanno sempre tenuto aperto lo studio: con tutte le problematiche del caso, la prima la mancanza di dispositivi di protezione una volta che questi sono stati dichiarati necessari per la sicurezza, ma purtroppo semplicemente non si trovavano. Anche le sole mascherine chirurgiche erano contingentate per gli ospedali, per il territorio. La situazione era in costante peggioramento perché semplicemente non si trovavano. Infatti, i primi invii di mascherine FFP2, più efficienti, sono stati ottenuti attraverso l'impegno del presidente FNOMCeO Filippo Anelli tramite il ministro Speranza e la Protezione Civile alla fine di marzo 2020. (4)

Da ricordare che i maggiori se non esclusivi produttori di mascherine chirurgiche e ad alto filtraggio, più specialistiche, erano proprio in Cina, per motivi economici il mercato si era orientato così e naturalmente questi presidi servivano anche lì, mentre la domanda per il resto del mondo era decollata in modo esponenziale.

Era il periodo in cui Giorgio Armani ha riconvertito alcune fabbriche per produrre camici monouso, perché mancavano anche quelli come i calzari i cappellini chirurgici e le visiere.

I medici di medicina generale non volevamo abbandonare i loro pazienti mentre si contavano già i primi 40 morti tra i colleghi, ma appariva evidente fin da subito che il paziente con sintomi sospetti dovesse essere gestito anche nell'ambito della medicina generale, come in ospedale, da medici protetti con le dotazioni di sicurezza previste: mascherina, occhiali, guanti e tuta, che però non erano reperibili sul mercato.

Nel nostro sistema sanitario i MMG hanno da sempre la grande responsabilità di “front office” nei confronti dei loro assistiti, sia in termini di gestione delle cronicità, sia in termini di prevenzione.

Dopo i primi momenti di confusione, il primo aspetto che ha iniziato a cambiare radicalmente, man mano che venivano adottate le varie misure di contenimento, è stata la stessa organizzazione del lavoro del medico.

Le norme per il distanziamento sociale, hanno portato anche i MMG che non adottavano un sistema di appuntamenti per l'afflusso nei propri ambulatori, a scaglionare gli accessi per evitare affollamenti nella sala d'attesa.

Per compensare la selezione degli accessi agli studi è stato aggiunto un ulteriore canale di comunicazione attivando il teleconsulto e l'uso sistematico di APP per comunicare con i pazienti al fine di gestire appuntamenti, la richiesta dei farmaci, la condivisione dei dati.

È stata amplificata l'importanza di un buon software di cartella clinica per riorganizzare l'attività e non farsi travolgere dai cambiamenti.

Di quella prima fase il collega Enrico Peterle racconta l'enorme carico emotivo. *«La cosa che più ricordo è il sentimento di tristezza e di empatia con i pazienti che avevano subito la perdita di un familiare, non necessariamente per Covid», racconta. «Era un momento in cui era tutto chiuso, non era possibile celebrare il funerale o stare vicini. In cui era in qualche modo negato il diritto al lutto»*.

In quelle settimane uno dei bisogni principali per la medicina generale in tutta Italia è stato rispondere alla diffidenza dei pazienti verso gli ospedali per paura del contagio. Che si andava a sommare alla necessità della gran parte delle strutture ospedaliere, in affanno per il sovraccarico legato alla pandemia, di procrastinare l'attività non urgente. Una situazione che avrebbe potuto produrre, per i malati, gravi ritardi nella diagnosi e nel trattamento: *«Le persone avevano un bisogno insoddisfatto a cui abbiamo dovuto dare risposta noi medici di medicina generale»*. (5)

Anche il collega Luca Barbacane ha sofferto l'isolamento domiciliare dalla sua famiglia dopo aver avuto contatti con un paziente poi rivelatosi positivo, come da relativa prescrizione sanitaria, vivendo una singolare esperienza, riorganizzando la propria vita familiare per proteggere moglie e figlie: «Sono un ottimista, non mi ha mai sfiorato il dubbio di ammalarmi. Ma soffro per il distacco da quei pazienti a cui so che potrei essere utile». (6)

Ci sono state molte variazioni di indirizzo a livello governativo e nella fase iniziale della Pandemia il messaggio dato ai cittadini era che in presenza di sintomi simili influenzali si doveva chiamare il servizio di emergenza 118, con il risultato di far saltare le centrali operative e di portare il contagio nei PS e negli ospedali. Successivamente Silvestro Scotti, segretario nazionale del sindacato dei MMG FIMMG affermava che “solo a seguito di una proposta del sottoscritto a nome di FIMMG e SIMG, accolta dalla sensibilità in tal senso del Ministro Speranza, siamo stati noi medici di famiglia, auditi dal Governo, a chiedere e ottenere che si cambiasse il messaggio, ovvero che prima di accedere a qualunque presidio sanitario bisognasse con quei sintomi contattare il proprio medico di famiglia, cosa che ha cambiato la storia della pandemia in quel periodo”. (7)

Mentre a livello ospedaliero i dati sono stati forniti con sistematico aggiornamento, pochi sono i dati dell'attività svolta nel e dal territorio. Giuseppe Paladino ed Alessandro Bussotti ci hanno provato con l'analisi della loro AFT [Aggregazione Funzionale Territoriale] di Sesto Fiorentino mediante una revisione del loro lavoro svolto nella prima metà di novembre 2020: “si parla di 10-12 ore di lavoro al giorno, con 10-20 visite ambulatoriali (adeguatamente contingentate per misura di sicurezza) e domiciliari, ma con una frequenza incredibile di telefonate (oltre 100 al giorno). Poi 30-35 e-mail con esami, consigli, controlli, indicazioni terapeutiche, con pazienti cronici da ricontrattare, messaggi Whatsapp da inviare e ricevere in numero incalcolabile, controlli su SISPC [Sistema Informativo Sanitario della Prevenzione Collettiva] anche da casa e nei periodi di assenza dal lavoro (la sera dopo le 20 e nel fine settimana). L'attività programmata (ADI – Assistenza Domiciliare Integrata -e ADP-Assistenza Domiciliare Protetta) è stata in gran parte conservata. Senza considerare che in questo periodo sono state anche fatte le vaccinazioni antinfluenzali, non senza qualche ovvia difficoltà. I pazienti SARS-CoV-2 positivi sono stati seguiti telefonicamente (anche con 2-3 telefonate al giorno per ciascun paziente), qualche volta di persona e spesso in collaborazione con le USCA-Unità Speciali di Continuità Assistenziale”. (8)

Le USCA sono state create con il decreto legge del 9 marzo 2020, che prevedeva misure straordinarie per l'assunzione di medici, infermieri e personale sanitario, compreso il richiamo in servizio dei sanitari in pensione e altre disposizioni per il potenziamento del Servizio Sanitario Nazionale.

Essenzialmente sono state giudicate necessarie per consentire al medico di medicina generale, al pediatra di libera scelta o al medico di continuità assistenziale di garantire l'attività assistenziale ordinaria. Per questo motivo le regioni hanno deciso in quel momento di istituire mediante un decreto immediatamente operativo, una unità speciale ogni 50.000 abitanti per la gestione domiciliare dei pazienti affetti da COVID-19 che non necessitano di ricovero ospedaliero (9) presso una sede di continuità assistenziale già esistente.

Era necessario dividere i compiti, e soprattutto per definizione le USCA dovevano essere dotate di base di tutti i DPI - Dispositivi di Protezione Individuale - necessari.

In data 13 maggio 2020 la Regione Piemonte annunciava l'accordo per la creazione di reti di monitoraggio basate sul modello del “medico sentinella”, in grado di identificare precocemente i casi sospetti sulla base del riscontro clinico che precede la diagnosi di laboratorio. Questo era infatti l'obiettivo che si poneva il nuovo accordo integrativo con le organizzazioni dei medici di medicina generale per la Fase 2 dell'emergenza Coronavirus firmato nella sede dell'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte. L'accordo prevedeva che:

“Il medico deve essere messo nelle condizioni di poter disporre l'isolamento dei pazienti sospetti Covid e dei rispettivi contatti stretti già dalla fase di sospetto clinico e prima della presa in carico dei Servizi di igiene e prevenzione, vale a dire prima dell'effettuazione dei tamponi e del riscontro dei risultati, considerato che i tempi che tale iter prevede si possono rivelare troppo lunghi per contenere tempestivamente il contagio. Contestualmente, lo stesso medico può avviare il trattamento domiciliare dei pazienti Covid secondo i protocolli definiti”.

Insomma, come sottolinea l'Assessore alla Sanità Icardi, “una svolta strategica nell'organizzazione del nuovo modello delle cure primarie sul territorio, che ha nel medico di medicina generale il suo cuore strategico. Utilizzando al meglio la tecnologia esistente, la nuova piattaforma CoOVID-19 della Regione Piemonte, gli strumenti che possono essere gestiti direttamente al domicilio degli assistiti e la telemedicina, si può agire con tempestività ed efficacia evitando di congestionare altri livelli di assistenza.

Si possono anche creare le condizioni per produrre effetti positivi sulla gestione complessiva della salute dei cittadini, anche al di là della pandemia che stiamo affrontando, ed in particolare sulla cronicità e sulla continuità assistenziale”.

Le procedure

- in caso di “sospetto Covid”, sulla base dei sintomi riferiti o riscontrati, il medico di assistenza primaria, di continuità assistenziale o di emergenza che valuta per primo il paziente dispone, attraverso la piattaforma Covid, l'isolamento fiduciario per 14 giorni, prorogabili al persistere delle condizioni, con decorrenza dalla data di inizio dei sintomi;

- il medico di assistenza primaria riceve la notifica di isolamento attivato, prende contezza (qualora non l'abbia disposta egli stesso) dell'isolamento predetto sulla piattaforma e rilascia l'eventuale certificazione ai fini Inps o Inail;

- contestualmente all'attivazione dell'isolamento, per i soggetti sintomatici e dopo la conferma di positività del tampone il medico di assistenza primaria attiva il protocollo di assistenza domiciliare ed effettua quindi l'identificazione dei contatti stretti, disponendone preventivamente l'isolamento fiduciario;

- il Sisp dell'Asl competente effettua un approfondimento dell'indagine epidemiologica per la ricerca di ulteriori contatti in ambito comunitario e per identificare eventuali focolai, predispone ulteriori misure di sanità pubblica e fornisce indicazioni per la prevenzione e il controllo dell'infezione;

- l'effettuazione dei tamponi per confermare la positività o la guarigione virologica resta in capo all'Asl, sulla base della segnalazione riscontrata a mezzo della piattaforma;

- l'isolamento viene trasformato nella quarantena, disposta dal Sisp, in caso di tampone positivo, che viene effettuato secondo le modalità individuate dall'Asl e nei tempi tecnici strettamente necessari;

- in caso di tampone negativo, in persistenza di sintomi, il Sisp effettuerà il secondo tampone per diagnosticare la guarigione virologica e in presenza di un doppio tampone negativo l'isolamento fiduciario/quarantena viene interrotto;

- ai pazienti in isolamento e quarantena il medico di assistenza primaria, in collaborazione con le USCA e con i medici di emergenza sanitaria, presterà assistenza su vari livelli: sorveglianza sanitaria anche con visite a domicilio; monitoraggio con dispositivi consegnati direttamente al soggetto in assistenza domiciliare o ai suoi familiari per rilevare saturazione, pressione arteriosa, temperatura corporea, frequenza respiratoria e altri parametri. (10) Tutte le Regioni in rapida progressione stipuleranno identici accordi.

Successivamente i MMG sono stati coinvolti nella campagna vaccinale, quando sono stati resi disponibili tipologie di vaccini che non prevedevano particolari misure e temperature di conservazione

La base dell'accordo sottoscritto fra Regioni e Sindacati di categoria in data 21/2/2021 prevedeva che ogni medico venisse dotato di approvvigionamento certo a garanzia adeguati tempi organizzativi verso i propri assistiti ed il relativo l'aggiornamento dell'anagrafe vaccinale mediante un'apposita piattaforma di registrazione delle vaccinazioni effettuate a livello regionale da trasferire nei dati.

Sono disciplinate anche le modalità della prestazione e l'obbligo di dotazione specifica dello studio medico, come già previsto per la somministrazione dei vaccini nell'ambito dei programmi di vaccinazione antinfluenzale. È possibile inoltre l'intervento professionale dei medici di medicina generale presso i locali delle aziende sanitarie (centri vaccinali) a supporto o presso il domicilio del paziente, a seconda di quanto prevedono gli accordi regionali. Ci sarà un finanziamento aggiuntivo ad integrazione del Fondo sanitario e c'è l'impegno del Governo ad adottare uno o più provvedimenti di urgenza per lo stanziamento delle risorse necessarie. Siamo sulla buona strada, – conclude Bonaccini – che è quella della concertazione e del coinvolgimento di tutti gli attori del nostro sistema sanitario per rispondere con forza alla pandemia”.

Sull'accordo il ministro della Salute Roberto Speranza sottolineava il valore aggiunto dei MMG per la loro capillarità sul territorio ed i loro rapporti di fiducia con i pazienti.

In data 1/7/2021 sono stati presentati a Roma i risultati di una indagine della FIMMG, condotta tra il 24 maggio e il 7 giugno su un campione di oltre mille medici di medicina generale italiani che evidenziava in particolare un livello di fiducia del 77,5% degli italiani nel proprio medico di famiglia. Un dato lievemente più alto rispetto alla

fiducia espressa nei confronti del SSN (77,4%). Oltre la metà (il 55,8%) considera il proprio medico “speciale”. Una percentuale che sale al 62,3% tra gli over 65.

E loro, i medici, come si considerano? Il 94,8% dice di non sentirsi un eroe anche se il 27,4% dei cittadini li considera così.

Dall'indagine risulta, inoltre, che per il 92,5% dei medici le nuove tecnologie sono state importanti nel periodo della pandemia e per il 49,7% lo saranno anche in futuro per monitorare i pazienti. Il 31% dei medici (e il 38% dei professionisti under 40) ritiene che il proprio territorio abbia bisogno di una grande riforma della medicina generale.

Fondamentale per i medici di medicina generale il rapporto di fiducia con i propri assistiti. Ne è convinto il 95,5% degli intervistati. In particolare, per l'82,8% è molto importante. Per il 79% questo rapporto è mutato rispetto al passato. Il 14,1% ritiene che il mutamento sia legato alla tecnologia mentre il 60,3% per le nuove esigenze della società e il cambiamento del SSN. Oltre la metà del campione (il 55,8%) lo ritiene un cambiamento negativo per la professione. (11)

Nella pandemia Covid nessun paese è sicuro fintanto che tutti i paesi, in particolare quelli meno industrializzati non lo sono.

In conclusione, la pandemia da COVID -19 a causa della profonda incertezza clinica e diagnostica con cui si è caratterizzata specialmente nelle prime fasi, ha chiamato il medico di famiglia ad affrontare una serie di nuove sfide cliniche, assistenziali e gestionali alle quali non era stato preparato e nemmeno aiutato in quei frangenti dalle strutture sanitarie di riferimento. Queste situazioni lo hanno costretto ad esporsi direttamente ad un rischio imprevedibile con poche armi se non la propria coscienza e cultura. In un contesto estremamente difficile e complesso, il medico di famiglia infatti, essendo a conoscenza dei singoli pazienti, del loro stato di salute, delle condizioni individuali di rischio (comorbidità) è stato chiamato a gestire non solo le cronicità di patologie preesistenti, ma anche la gestione domiciliare dei pazienti con sospetta od accertata infezione da COVID-19. Per l'insieme di questi motivi non è un caso se quello dei MMG è il gruppo professionale che ha sofferto il più alto indice di mortalità in servizio durante la pandemia.

BIBLIOGRAFIA

<https://portale.fnomceo.it/elenco-dei-medici-caduti-nel-corso-dellepidemia-di-covid-19/>

2) <https://www.lastampa.it/cronaca/2020/02/24/news/venezia-cala-il-sipario-sul-carnevale-ma-e-gia-polemica-decisione-tardiva-1.38507886>

3) <https://medicoepaziente.it/2020/coronavirus-e-medicina-generale-una-proposta-per-lemergenza-e-oltre/>

4) <https://www.ordinemedicivenezia.it/news/notizie-medici/mascherine-fnomceo-al-la-distribuzione-sul-territorio-veneziano>

5) <https://www.univadis.it/viewarticle/enrico-peterle-la-pandemia-un-catalizzatore-del-cambiamento-743923>

6) <https://www.ordinemedicivenezia.it/news/dalla-rete/il-segretario-barbacane-quarantena-il-suo-racconto-sul-gazzettino>

7) https://www.quotidianosanita.it/lavoro-e-professioni/articolo.php?articolo_id=95831

8) <https://www.toscanamedica.org/87-toscana-medica/qualita-e-professione/1165-i-medici-di-medicina-generale-e-la-pandemi>

9) https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministro&id=4188

10) <https://www.regione.piemonte.it/web/pinforma/notizie/accordo-strategico-medici-medicina-generale-per-tracciamento-dei-contagi>

11) http://www.quotidianosanita.it/lavoro-e-professioni/articolo.php?articolo_id=96896

17. SINDROME POST COVID

Umberto Tirelli, Martina Pavanello, Cinzia Cirrito

Tirelli Medical Group: Centro Tumori, Centro Covid-19, CFS, Fibromialgia e Unità di Ossigeno-Ozonoterapia - Pordenone - Italia

Introduzione

PASC (*Post Acute Sequelae of SARS-CoV-2*) È l'acronimo per la sindrome post-covid che è la possibile evoluzione cronica dell'infezione da SARS-COV-2

Guarire dal COVID-19 non significa sempre il ritorno ad una vita come prima del COVID-19. Per cominciare alcune persone con danni a più organi, in particolare al polmone potrebbero sviluppare una disfunzione provvisoria o permanente di polmone e di altri organi. Inoltre, una forma più sottile si potrebbe sviluppare. Infatti, alcuni pazienti con COVID-19, anche se sono stati affetti da una forma lieve o moderata che non ha richiesto ospedalizzazione, le settimane e i mesi successivi dalla “guarigione” portano una sorpresa: non sono ritornati ad uno stato di salute piena. Anche se il test molecolare è risultato negativo, queste persone soffrono ancora di sintomi persistenti e di spossatezza e disturbi della concentrazione e la condizione è stata chiamata “*Long Covid*” o “Sindrome Post Covid”. Sindrome Post-infettive che causano spossatezza sono ben documentate dopo infezioni acute con diversi tipi di agenti infettivi: virus come SARS-COV-1 (anche allora nel 2003-2004 si sviluppò in alcuni pazienti una sindrome Post-SARS simile a questa), l'EBV, il Virus Ross River, enterovirus, human herpesvirus, Ebola virus, West Nile Virus, Dengue Virus; batteri come la *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, e *Mycoplasma pneumoniae* e anche parassiti come *Giardia lamblia*. I sintomi acuti di queste malattie e i danni organici che possono causare possono essere molto differenti, comunque una malattia persistente cronica di **fatigue** può seguire ognuna di queste malattie e molto simile tra di loro. Le persone con fatica cronica post-infettiva che seguono queste ben documentate infezioni hanno in comune un gruppo di sintomi con le persone che hanno una Sindrome da Fatica Cronica (ME/CFS). Come ha per primo descritto Anthony Fauci, Direttore del National Institute of Allergy and Infectious Diseases dell'NIH a Bethesda, i pazienti Post COVID-19 possono sviluppare una sindrome post virale che è simile alla ME/CFS [*Myalgic Encephalomyelitis* – Encefalomielite Mialgica]. Una definizione di caso di ME-CFS ampiamente impiegata è stata proposta dal US National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM) e questa definizione di caso richiede che questa malattia debba durare per almeno 6 mesi. In un recente briefing alla Casa Bianca, il Dottor Anthony Fauci ha annunciato un nuovo acronimo per quello che è stato chiamato ad oggi “*Long Covid*” o “sindrome post-Covid”, cioè PASC, il nuovo termine per descrivere i persistenti effetti a lungo termine del COVID-19. Ricordiamoci dell'acronimo AIDS: *Acquired Immune Deficiency Syndrome* agli inizi degli anni 80 per definire quella malattia che peraltro colpiva mortalmente soprattutto i giovani e gli adulti di mezza età e per la quale non vi era e non vi è ancora un vaccino, ma vi è oggi un trattamento cronico molto efficace, l' HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), a differenza del COVID-19 che colpisce mortalmente soprattutto gli anziani e per la quale esistono vaccini, ma cure ancora poco efficaci se non gli anticorpi monoclonali nella fase iniziale dell'infezione.

Fauci ha sottolineato il fatto il fatto che anche pazienti con forme lievi o moderate di Covid-19 possano sviluppare PASC e che l'Istituto nazionale della salute americano ha recentemente lanciato un'iniziativa per meglio studiare PASC e trovare trattamenti efficaci. I sintomi più comuni di PASC sono: spossatezza, nebbia nella testa, problemi di concentrazione e memoria, difficoltà del sonno, problemi gastrointestinali, capacità polmonare compromessa con dolore retrosternale e dispnea, perdita dell'olfatto e del gusto. PASC è stato riportato in tutti i gruppi di età, compresi i bambini. Specifiche linee guida per il trattamento sono ancora in sviluppo. Molti pazienti con PASC ricordano la sindrome da fatica cronica o ME/CFS anche se danni viscerali da SARS-CoV-2, in particolare ai polmoni, possono costituire una ulteriore sintomatologia del PASC. Ogni infezione acuta come il COVID-19 che danneggia multipli organi può causare sintomi cronici in alcune persone. Il sintomo di fatica cronica può essere causato da un'alterazione funzionale di polmone, cuore, reni e cervello. È ancora presto nel

corso dell'epidemia COVID-19 conoscere quanti soffriranno di disfunzioni permanenti di questi organi, ma è sicuramente possibile che lo studio longitudinale di questi organi potrà dare una spiegazione sufficiente della *fatigue* e degli altri sintomi. Mentre negli Usa e in UK molti medici conoscono bene la ME/CFS, in Italia non è così e per motivi non ben chiari molti medici non conoscono o addirittura negano l'esistenza della ME/CFS.

Il sintomo persistente più inquietante e comune sembra essere proprio la stanchezza. Intervistato da Science, Michael Marks, specialista in malattie infettive alla London School of Hygiene & Tropical Medicine ha precisato l'importanza di rintracciare i sintomi che causano tale stanchezza per poterla gestire. Alla base della *fatigue* potrebbe esserci una fibrosi polmonare o una funzione cardiaca compromessa, ad esempio. La stanchezza profonda è un sintomo aspecifico. Anche quando abbiamo l'influenza avvertiamo questo senso di stanchezza, principalmente dovuto alle citochine infiammatorie rilasciate dal sistema immunitario al fine di arginare il patogeno invasore. Ci sono diversi fattori che potrebbero spiegare perché il sintomo persiste nel tempo: la liberazione di citochine, che continua anche dopo l'infezione perché il corpo si sta ricostituendo, oppure una persistenza del virus negli organi. L'astenia potrebbe anche essere dovuta all'impatto devastante che ha avuto la patologia non solo dal punto di vista organico, ma anche sul morale, sulla motivazione, sull'aspetto cognitivo. L'isolamento, il ricovero, la drammaticità dell'emergenza sanitaria inedita sono un'esperienza molto traumatica. È più facile identificare le basi fisiopatologiche della dispnea, dovuta al fatto che i polmoni, gli organi più fortemente colpiti dal COVID-19, sono in corso di guarigione e ci vuole un po' di tempo perché i tessuti si ricostituiscano completamente. Il neurologo Michael Zandi, citato nell'articolo di Science, sottolinea come anche malattie comuni come la polmonite possano rendere necessario un periodo di recupero di circa un mese.

L'esperienza di una malattia che comporta un rischio di vita soprattutto quando si rendono necessarie misure estreme come la ventilazione artificiale, può portare ad uno stress post-traumatico (PTSD). E se un paziente non è in grado di tornare alla funzionalità pre-malattia a causa dei sintomi cronici come la spossatezza, i sintomi persistenti possono dare l'avvio ad una depressione maggiore. Questi disordini psichiatrici possono loro stessi condurre ad una fatica cronica e a sintomi correlati. Nei pazienti con persistente fatica e senza disfunzione cronica di cuore, polmone, rene e cervello, una spiegazione plausibile per la fatica cronica è un cronico stato di neuro-infiammazione generata dalla malattia con successiva alterazione immunologica con la produzione di varie citochine. I dati su 100 pazienti con PASC raccolti nella Clinica Tirelli Medical Group di Pordenone e nella Clinica Comunian di Gorle Bergamo sono in via di pubblicazione e dimostrano l'efficacia dell'ossigeno-ozono terapia. Molte caratteristiche sulla presentazione clinica, i fattori di rischio e sul miglior trattamento della PASC sono in corso di studio nelle numerose cliniche che si sono costituite in USA ed Europa per studiare PASC. Recentemente un gruppo Facebook, Survivor Corps, che consta di 160.000 membri, ha scoperto che su 400 persone con PASC, il 36% ha sviluppato un miglioramento dei sintomi o addirittura la scomparsa dei sintomi della PASC dopo il vaccino. Il professor Griffin della Columbia University of New York ritiene che il 30-50% dei sintomi dei pazienti con PASC se ne vanno o diminuiscono significativamente dopo il vaccino. Una spiegazione potrebbe essere che il vaccino elimina quel po' di virus rimasto (anche con tampone molecolare negativo) che è responsabile della persistenza dei sintomi della PASC. Oppure i sintomi sono dovuti allo sviluppo di autoanticorpi e alla conseguente condizione di autoimmunità e il vaccino è in grado di rimettere in condizione l'organismo di tornare ad una risposta immunologica normale. È sicuramente necessario studiare più a fondo la correlazione tra vaccini e PASC.

In conclusione la PASC potrebbe colpire un numero significativo degli oltre 3 milioni di persone in Italia che hanno sviluppato un'infezione da SARS-COV-2 e che sono diventati negativi con tamponi rapidi o molecolari, e sarà importante un accurato *follow-up* per valutare: 1) L'evoluzione della sintomatologia a carico del polmone e di altri organi. 2) L'evoluzione della spossatezza e degli altri sintomi simili alla ME/CFS. 3) Quali trattamenti sono più efficaci. 4) La riabilitazione con team multidisciplinari affrontando gli aspetti fisici, psicologici, e psichiatrici della riabilitazione e la gestione della spossatezza per esempio con l'utilizzo dell'ossigeno-ozonoterapia, che si è dimostrata efficace nella CFS/ME, nella fibromialgia e preliminarmente nella PASC. 5) Infine, la spossatezza, l'affanno specialmente in chi ha avuto una polmonite bilaterale e l'annebbiamento celebrale sono fra i sintomi a lungo termine più comunemente riportati nella PASC.

BIBLIOGRAFIA

1. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
2. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome? Front Med (Lausanne). 2021 Jan 18; 7:606824. doi: 10.3389/fmed.2020.606824
3. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M Ozone therapy is an effective therapy in chronic fatigue syndrome: result of an Italian study in 65 patients Ozone Therapy Sept 2018, DOI: 10.4081/ozone.2018.7812
4. Chirumbolo S and Tirelli U – Post Covid-19 syndrome: a new challenge for medicine – In Press

DOMANDE A RISPOSTA MULTIPLA:

1. Quali sono le patologie infettive che possono lasciare come esito una stanchezza cronica?

- a) SARS-COV1
- b) SARS-CoV-2
- c) EBV
- d) BORRELIA burgdorferi
- e) Tutte le precedenti
- f) Nessuna delle precedenti

2. Chi ha per primo supposto che dopo la guarigione da COVID-19 ci fosse una patologia simile alla ME/CFS?

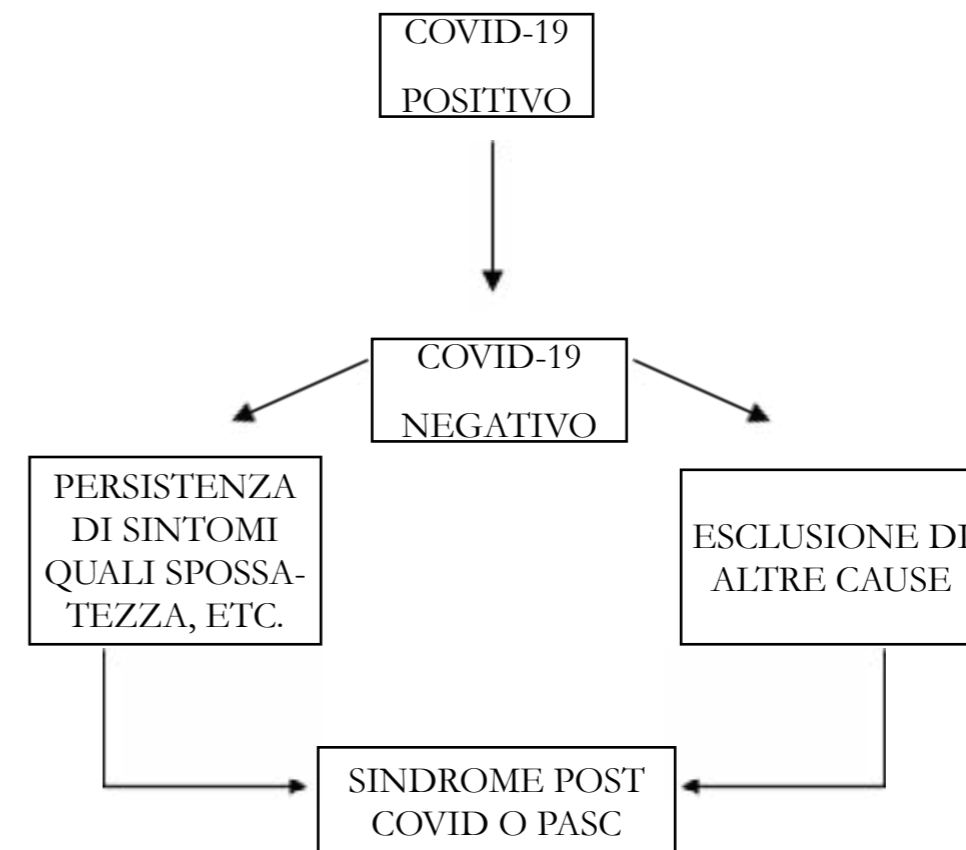
- a) FAUCI
- b) ZANDI
- c) MARKS
- d) Nessuno dei precedenti
- e) Tutti i precedenti

3. Quali sono gli acronimi che sono stati sviluppati negli Stati Uniti

riportati nell'articolo?

- a) PASC
- b) AIDS
- c) HAART
- d) Tutte le precedenti
- e) Nessuna delle precedenti

ALGORITMO DIAGNOSTICO



18. CHIUSI DENTRO: L'IMPATTO DELLA PANDEMIA COVID-19 SULLO STATO PSICOLOGICO DEI GENITORI E DEI BAMBINI

Enrico Vidal¹, Arianna Dagri² e Cristiano Crescentini³

¹Professore Associato di Pediatria, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università degli Studi di Udine

²Medico in formazione specialistica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Udine

³Ricercatore a tempo determinato (RTD-B) in Psicobiologia e Psicologia Fisiologica, Dipartimento di Lingue, Letterature, Comunicazione e Società (DILL), Università degli Studi di Udine

Riassunto

Benché la pandemia da COVID-19 abbia sostanzialmente risparmiato i bambini, che non hanno avuto infezioni gravi, molti sono stati gli effetti indiretti della pandemia e delle importanti implicazioni sul versante sociale conseguenti alle necessarie misure di contenimento adottate. Scopo di questo capitolo è valutare l'impatto che la pandemia da SARS-CoV-2 ha avuto sulla salute psicofisica dei bambini ed, in parte, anche su quella dei loro genitori. Nello specifico, ci focalizzeremo sui meccanismi che hanno portato ad un aumento significativo dell'incidenza dei disturbi del sonno, del comportamento alimentare e dei problemi internalizzanti [*specifico tipo di difficoltà emotive e comportamentali caratterizzati da sintomi di ipercontrollo. Questo significa che la persona tende a controllare o a regolare i propri stati interni emotivi e cognitivi in modo eccessivo e inappropriato*].

L'epidemia di Covid-19 e le conseguenti misure di contenimento adottate a livello governativo hanno avuto un profondo impatto sulla vita quotidiana delle famiglie, sfidando la loro resistenza psicologica. L'improrogabile necessità di confinare i cittadini per abbassare il numero dei contagi, ha messo alla prova le capacità di adattamento, non solo per la limitazione della libertà personale e la necessità della riorganizzazione della routine domestica, ma anche per la quantità di informazioni che sono state divulgate ("infodemia"), rendendo il momento storico particolarmente critico per la nostra vita sociale ed emotiva.

Dalle prime ricerche pubblicate sul tema è emerso, come risposta comune all'emergenza, un aumento dei problemi di ansia e di depressione [1]. In ambito pediatrico, l'infezione da SARS-CoV-2 si è finora caratterizzata per manifestazioni cliniche dirette piuttosto lievi, mentre il contorno pandemico ha determinato un'accelerazione delle disuguaglianze e si è associato a significativi effetti indiretti ("pandemia secondaria"), quali ritardi nell'accesso alla cura per altre patologie non legate all'infezione da Covid-19, chiusura di tutti i luoghi educativi e scolastici con i danni certi che ne derivano, mancata assistenza alle categorie più fragili e, soprattutto, conseguenze di tipo psicologico.

Dall'esordio della pandemia, le risorse dei bambini e degli adolescenti sono state messe alla prova per adattarsi all'isolamento ed al distanziamento, comprendere il contesto, utilizzare dispositivi tecnologici, riorganizzare la giornata ed il ritmo sonno-veglia. La chiusura delle scuole ha bruscamente interrotto la routine quotidiana dei più giovani, agevolando l'emergere di alcuni comportamenti potenzialmente non salutari, come la riduzione dell'attività fisica, l'incremento del tempo passato davanti alla televisione o al computer e la riduzione della qualità del sonno.

Le restrizioni, infatti, hanno favorito uno stile di vita sedentario che, associato alla tendenza a mangiare di più e in modo inappropriato, ha portato in molti casi ad uno sbilancio energetico verso l'aumento di peso, con aumento della prevalenza dell'obesità a livello della popolazione generale e pediatrica, tanto da poter parlare di una nuova pandemia per cui è stato coniato il termine "*Covibesità*". Tale fenomeno è da correlarsi a diversi fattori. In primis il maggiore tempo trascorso nelle proprie abitazioni e davanti agli schermi ha portato ad un aumento

dell'attenzione nei confronti del cibo, anche a causa della maggiore esposizione agli stimoli derivanti dalla pubblicità, con un conseguente aumento della spesa alimentare e dell'acquisto di cibo per asporto. Tuttavia, non bisogna dimenticare che l'adozione di abitudini alimentari scorrette può rappresentare spesso una risposta allo stress emotivo; il "*comfort eating*" [*il mangiare per sopprimere o smorzare stati emotivi negativi come stress, paura, rabbia, noia, tristezza o solitudine*] interessa soprattutto coloro che sono meno in grado di esprimere i propri sentimenti.

Oltre alla preoccupante tendenza verso l'aumento di peso e l'obesità, è necessario segnalare in questo periodo storico anche l'aumento della prevalenza dei disturbi del comportamento alimentare, tra cui l'anoressia nervosa [*caratterizzata dalla restrizione dell'introito calorico che porta a raggiungere un peso corporeo significativamente basso, associata alla paura intensa di aumentare di peso e all'alterazione della percezione del proprio corpo*], la bulimia nervosa [*caratterizzata da ricorrenti episodi di abbuffata associati ad inappropriate condotte compensatorie per prevenire l'aumento di peso, come vomito autoindotto, abuso di lassativi, diuretici o altri farmaci, digiuno o attività fisica eccessiva*] ed il "*binge eating disorder*" [*il disturbo da alimentazione incontrollata, caratterizzato da ricorrenti episodi di abbuffata che causano un marcato disagio nella persona, non associati alla messa in atto di condotte compensatorie*]. L'esacerbazione di tali disturbi può essere inquadrata anch'essa nell'ambito di una risposta emotiva disregolata alla situazione di disagio psicologico ed ansia generata dalla pandemia COVID-19.

Durante il periodo di isolamento domestico si è osservato inoltre un generalizzato ritardo nell'andare a letto nei bambini e negli adolescenti, accompagnato da un aumento della prevalenza di difficoltà nell'addormentamento, incubi e parasonnie [*disturbi del sonno*]. Secondo dati raccolti dalla FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri) gli incubi sarebbero passati dal 5 al 13% e i risvegli notturni (più di 2 per notte) dal 9 al 14%. Quanto al tempo passato davanti ai videoschermi, esclusa la didattica a distanza, i ragazzi nella fascia 13-18 anni che trascorrono più di 3 ore al giorno davanti a pc, tablet o smartphone sono passati dal 31 al 93% e nella fascia 1-3 anni dal 2 al 31%.

Il distanziamento sociale ha privato i ragazzi della possibilità di incontrare i propri amici e coetanei, uno degli aspetti che più caratterizza il periodo dell'adolescenza e che favorisce le autonomie e l'individuazione dalla propria famiglia di origine. Infine, l'assenza di informazioni dirette ai più piccoli potrebbe aver reso ancora più complesso per i bambini comprendere ed elaborare l'emergenza.

D'altra parte, anche la maggior parte dei genitori ha dovuto riorganizzare le proprie giornate e trovare un nuovo equilibrio tra la vita personale, *smart working* e la gestione dei figli. In questa situazione di grande pressione, alcuni genitori si sono ovviamente trovati in difficoltà nel dare supporto ai figli e nell'affrontare le loro (e le proprie) paure ed insicurezze. Questa maggiore pressione su bambini, adolescenti e genitori può mettere le basi per la comparsa di segni e sintomi di disagio psicologico: sintomi somatici, paura estrema di ammalarsi, ridotta concentrazione, umore deflesso, mancanza di energia, rabbia e aggressività, abuso di alcol, tabacco e sostanze tossiche, insorgenza di disturbi psichiatrici come la sindrome post-traumatica da stress, stati ansiosi, fobie, alterazioni dell'umore, stimoli al suicidio e disturbi del pensiero.

La Fondazione Stella Maris, istituto di rilievo nazionale e di alta specializzazione per la neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, ha promosso uno studio per valutare, nel corso della prima ondata pandemica, cambiamenti sul piano comportamentale ed emotivo in una popolazione di pazienti pediatrici già affetti da disturbi neuropsichiatrici [2]. L'indagine ha documentato un aumento significativo degli stati di ansia e disturbi somatomorfi [*presenza di sintomi fisici che fanno pensare a una condizione medica generale, da cui il termine somatoforme, e che non sono invece giustificati da una condizione medica generale, dagli effetti diretti di una sostanza o da altro disturbo mentale*] specie nei bambini più piccoli (1.5-5 anni), mentre nella fascia di età 6-18 anni è emerso un aumento significativo di disturbi ossessivo-compulsivi [*caratterizzati da pensieri, immagini o impulsi ricorrenti, che innescano sintomi di ansia/disgusto e "obbligano" la persona ad attuare azioni ripetitive materiali o mentali per tranquillizzarsi*], disturbi del pensiero e di tipo post-traumatico. Utilizzando un modello di regressione, la giovane età è risultata un fattore protettivo rispetto all'insorgenza di sintomi psichiatrici, mentre la presenza di difficoltà finanziaria nelle famiglie durante la fase di *lockdown* è risultata un fattore scatenante specie nella fascia di età 6-18 anni.

Molti bambini e adolescenti hanno quindi sperimentato una realtà totalmente sovvertita: sono stati privati delle loro attività didattiche, ricreative e ludiche usuali, trovandosi in una situazione caratterizzata, non solo dall'isolamento sociale e dall'impossibilità di crescere a livello formativo e caratteriale, ma anche dal dover fronteggiare spesso delle tensioni che sono comparse all'interno dei nuclei familiari a causa della condizione di convivenza forzata, associata ad eventuali difficoltà economiche, sentimenti di incertezza, paura o lutti familiari.

In questo particolare frangente è andata diffondendosi una condizione di disagio nota come *sindrome della capanna* o *sin-*

drome del prigioniero (in inglese “*cabin fever*”). Descritta per la prima volta da Rosenblatt nel 1984 nel Giornale di Psicologia Sociale, tale termine, appartenente alla cultura popolare, farebbe storicamente riferimento ad una “combinazione di ansia, stanchezza, irritabilità, malumore, noia, depressione o sensazione di insoddisfazione che si crea in risposta a situazioni di reclusione, isolamento sociale, mancanza di stimoli, maltempo o abitudini routinarie”.

La *sindrome della capanna* non risulta un disturbo propriamente riconosciuto dal punto di vista medico, tuttavia viene citata in letteratura come una possibile conseguenza della situazione di isolamento legata alla pandemia di SARS-CoV-2 [3]. Essa viene assimilata al deterioramento psicologico che spesso sperimentano i detenuti rinchiusi in prigione per lungo tempo o le persone che, per lavoro, devono sopportare lunghi periodi di reclusione (ad esempio, gli astronauti nelle stazioni spaziali, nei quali tuttavia il disagio viene mitigato dalla presenza di un equipaggio addestrato e dalla consapevolezza di avere un programma e degli obiettivi precisi). Chi ne soffre può lamentare insonnia o eccessiva sonnolenza, depressione, confusione, paranoia e difficoltà nel processo decisionale razionale; al suo estremo può anche portare alla violenza su se stessi fino al suicidio. Una volta terminato il periodo di isolamento, inoltre, è possibile che la persona sviluppi sentimenti di insicurezza, paura e ansia verso il mondo esterno con conseguente disorientamento all’idea di uscire di casa e riprendere le proprie attività usuali.

Per contrastare l’insorgenza di tale condizione esistono tuttavia diversi potenziali antidoti: l’accesso agli spazi esterni, stando a contatto con la natura, l’accettazione della “nuova normalità”, il mantenimento di una connessione sociale (che può essere raggiunta digitalmente), prefissarsi degli obiettivi lavorativi/scolastici ogni giorno, prendersi cura del proprio corpo (attraverso un’alimentazione sana, un numero adeguato di ore di sonno e l’esercizio fisico) e dedicarsi ad attività creative.

Fin da subito in letteratura sono state indagate le conseguenze psicologiche immediate della pandemia sui genitori e sui bambini, concentrandosi sui sintomi di ansia, depressione e stress post-traumatico dei genitori e sui problemi internalizzanti nei loro figli. Comprendere, infatti, quali fattori hanno promosso la resilienza [*capacità di un individuo di affrontare e superare un evento traumatico o un periodo di difficoltà*] durante il *lockdown* e quali invece hanno aumentato il rischio di sviluppare sintomi di sofferenza psicologica, può permettere di riflettere sulla gestione di futuri periodi di emergenza e pianificare strategie di contenimento del virus che tutelino anche il benessere psicologico.

Dati raccolti in una serie di istituti scolastici delle regioni del Nord e del Centro Italia nella primavera 2020, in piena fase di chiusura totale, hanno dimostrato la presenza di livelli di ansia e depressione nei genitori durante il *lockdown* significativamente maggiori di quelli relativi agli ultimi mesi del 2019 [4]. Allo stesso modo, anche i disturbi somatici, di ansia e depressione riportati dai genitori nei loro figli sono risultati più elevati durante il *lockdown* in confronto agli ultimi mesi del 2019. Nello specifico, secondo la valutazione dei genitori, il 26% dei bambini presentava elevata ansia, il 24% depressione e il 9% disturbi somatomorfi [*I disturbi somatoformi sono dei disturbi psichici caratterizzati dalla presenza di sintomi fisici persistenti che inducono a pensare a malattie di natura somatica. I sintomi fisici possono accompagnare o meno una patologia nota*]. In riferimento alla situazione dei genitori durante il *lockdown*, le analisi di regressione hanno mostrato che i livelli di stress post-traumatico, depressione e ansia erano più elevati nelle madri rispetto ai padri, in chi aveva più paura di essere infettato dal virus, nei genitori anziani rispetto a quelli più giovani ed in chi aveva figli piccoli. Questi sintomi erano invece minori in chi lavorava, in chi faceva più attività fisica e nelle persone che intravedevano dei possibili “effetti collaterali” positivi per loro e per l’ambiente collegati all’emergenza in corso. Questo tentativo di non lasciarsi pervadere e sopraffare dallo stress, ma piuttosto di preservare e nutrire una prospettiva che portasse sicurezza e speranza durante la pandemia, si è rilevato un elemento centrale di resilienza. Lo stesso tipo di analisi, condotto in riferimento alla situazione dei figli, ha mostrato che i problemi somatici, di ansia e depressione erano più marcati nei bambini con genitori più ansiosi e depressi (effetto “trascinamento”), nei ragazzi in età adolescenziale, mentre erano più bassi nei bambini che già avevano una buona rete di amicizie.

Oltre a mostrare un effetto diretto della pandemia sulla salute psicologica dei genitori, tali speculazioni forniscono anche una serie di informazioni importanti su come i genitori hanno percepito e quindi influenzato i loro figli in questo periodo di emergenza. La situazione di confinamento ha determinato una condizione di stress notevolmente diffusa con ripercussioni significative a livello non solo della salute fisica ma anche di quella emozionale-psichica dei genitori e dei bambini. Questi dati rafforzano l’urgente necessità di fornire ai genitori un sostegno adeguato per prendersi cura del proprio benessere psicologico e per aiutare i loro figli a far fronte agli effetti diretti e indiretti della pandemia.

Valutando nel dettaglio gli interventi di salute mentale da attuare, questi possono essere rivolti all’intera popolazione attraverso una stratificazione dei bisogni e dei sistemi di supporto. In condizioni di emergenza, il paradigma degli interventi di salute mentale dovrebbe basarsi su campagne di resilienza con interventi non specialistici rivolti alla popolazione a rischio, ad esempio coinvolgendo i pediatri di famiglia e i medici di medicina generale. Particolare attenzione dovrebbe essere posta sulla comunicazione dell’emergenza che deve essere aperta, ma non diventare direttiva. È inoltre fondamentale favorire un *coping* [*far fronte*] costruttivo e protettivo rispetto alla paura, che rappresenta un fattore determinante per l’insorgenza di sintomi internalizzanti. L’apice della piramide di questo paradigma è invece rappresentato dagli interventi

specialistici neuropsichiatrici e psicologici che possono avere una gradualità variabile in base alle specifiche condizioni, ma che dovrebbero essere quanto più preservati per consentirne l’accesso ai bambini e ragazzi con forti bisogni.

Bibliografia:

1. Fegert JM, Vitiello B, Plener PL, Clemens V. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2020 May 12;14:20. doi: 10.1186/s13034-020-00329-3.
2. Conti E, Sgandurra G, De Nicola G, Biagioni T, Boldrini S, Bonaventura E, Buchignani B, Della Vecchia S, Falcone F, Fedi C, Gazzillo M, Marinella G, Mazzullo C, Micomonaco J, Pantalone G, Salvati A, Sesso G, Simonelli V, Tolomei G, Troiano I, Cioni G, Masi G, Muratori F, Milone A, Battini R. Behavioural and Emotional Changes during COVID-19 Lockdown in an Italian Paediatric Population with Neurologic and Psychiatric Disorders. *Brain Sci*. 2020 Nov 27;10(12):918. doi: 10.3390/brainsci10120918.
3. Crawford P. Editorial Perspective: Cabin fever - the impact of lockdown on children and young people. *Child Adolesc Ment Health*. 2021 May;26(2):167-168. doi: 10.1111/camh.12458.
4. Crescentini C, Feruglio S, Matiz A, Paschetto A, Vidal E, Cogo P, Fabbro F. Stuck Outside and Inside: An Exploratory Study on the Effects of the COVID-19 Outbreak on Italian Parents and Children’s Internalizing Symptoms. *Front Psychol*. 2020 Oct 22;11:586074. doi: 10.3389/fpsyg.2020.586074.

DOMANDE A RISPOSTA MULTIPLA

1 Che tipo di ripercussioni ha avuto finora l’infezione da SARS-CoV-2 in ambito pediatrico?

- a) Manifestazioni cliniche dirette più gravi rispetto agli adulti
- b) Miglioramento della qualità del sonno e aumento dell’attività sportiva
- c) Riduzione degli stati di ansia e stress
- d) Miglioramento della qualità dell’istruzione scolastica grazie all’introduzione della didattica online
- e) Significativi effetti indiretti (“pandemia secondaria”) quali ritardi nell’accesso alla cura per altre patologie non legate all’infezione da Covid-19, chiusura di tutti i luoghi educativi e scolastici con i danni certi che ne derivano, mancata assistenza alle categorie più fragili, accelerazione delle disuguaglianze

2 Quali conseguenze sono state osservate in seguito alla pandemia di COVID-19 nella popolazione?

- a) Aumento dei disturbi d’ansia e di depressione nei genitori
- b) Aumento dei disturbi d’ansia, di depressione e somatoformi nei bambini
- c) Tendenza ad adottare stili di vita potenzialmente poco salutari
- d) Aumento significativo di disturbi ossessivo-compulsivi, disturbi del pensiero e di tipo post-traumatico nella fascia di età 6-18 anni
- e) Tutte le precedenti

3 Che cosa si intende per “disturbo somatoforme”?

- a) Presenza di restrizione dell'introito calorico che porta a raggiungere un peso corporeo significativamente basso, associata alla paura intensa di aumentare di peso e all'alterazione della percezione del proprio corpo
- b) Presenza di sintomi fisici che fanno pensare a una condizione medica generale e che non sono invece giustificati da una condizione medica generale, dagli effetti diretti di una sostanza o da altro disturbo mentale
- c) Presenza di un disturbo della percezione della forma del proprio corpo
- d) Presenza di un deficit visivo
- e) Presenza di alterazione del gusto e dell'olfatto

4 Che cosa si intende per sindrome della capanna?

- a) Una condizione caratterizzata da eccessivo entusiasmo nel rimanere a casa dopo un prolungato periodo di isolamento
- b) Una condizione psichiatrica codificata dal DSM-5 (Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali)
- c) Una condizione di ansia, irritabilità, malumore che si instaura durante un prolungato periodo di isolamento e che successivamente può generare sentimenti di incertezza e paura verso il mondo esterno con conseguente disorientamento all'idea di uscire di casa
- d) Una condizione di disagio che viene sperimentata da chi trascorre un lungo periodo lontano dall'ambiente urbano
- e) Nessuna delle precedenti

Risposte esatte: 1/e – 2/e – 3/b – 4/c