



# GUIDA PRATICA AL COVID 19 PER LE PROFESSIONI SANITARIE

**IJPDTM**

"organo ufficiale della"  
**SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA  
DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA**



DOI: [doi.org/10.30459/2021-1](https://doi.org/10.30459/2021-1)

For personal use only. No other uses without permission.  
Copyright © 2021 Simedet. All rights reserved.

## GUIDA PRATICA AL COVID-19 PER LE PROFESSIONI SANITARIE

**REDAZIONE**

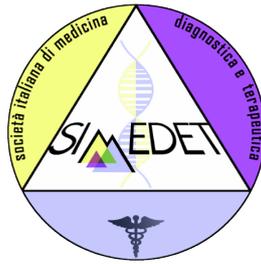
**REDAZIONE E COORDINAMENTO :** **Giuseppe Luzi**  
*Prof. assoc. di Medicina Interna, Specialista in Allergologia e Immunologia clinica*  
**Maria Erminia Macera Mascitelli**  
*U.O. Formazione Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze*

**INTRODUZIONE :** **Fernando Capuano**  
*Presidente SIMEDET*

**PREFAZIONE :** **Roberto Speranza**  
*Ministro Della Salute*

**CON IL CONTRIBUTO DI :**

- Lorenzo Alunni - *Corso di Formazione specifica in Medicina Generale, Regione Umbria. Medicina-Covid 19*
- Andrea Bruzzone - *SC Medicina Generale ASLAL, Novi Ligure (AL)*
- Alessia Cabrini - *Presidente Nazionale Associazione Tecnico Scientifica ATS ANTEL , U.O.C Microbiologia Virologia AOU di Padova*
- Vito Caragnano - *Dirigente Medico U.O.S.V.D. Cardiologia Ospedale "V. Emanuele II" Bisceglie ASL BAT*
- Silvia Cenciarelli - *S.C.A. Neurologia, USL Umbria 1 – Ospedali di Città di Castello e Gubbio - Gualdo Tadino*
- Vittorio Cerotto - *DM Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore - Coordinamento Aziendale Accessi Vascolari USL Umbria 1*
- Marco Matteo Ciccone - *Prof. Associato Med 11 DETO Policlinico di Bari*
- Maria Distaso - *Dottoressa in Scienze Motorie e Sportive*
- Costantina Fadda - *Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari, Italy*
- Manuela Gaburri - *Nefrologa*
- David Giannandrea - *S.C.A. Neurologia, USL Umbria 1 – Ospedali di Città di Castello e Gubbio - Gualdo Tadino*
- Enza Giglione - *Pediatra di libera scelta presso ASLTO 4*
- Cesar Ivan Aviles Gonzalez - *Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari*
- Angelo L'Erario - *Public Health Laboratory Biologist at Laboratorio Analisi dott.sa Dell'Olio Trani (BT)*
- Luca L'Erario - *Public Health Laboratory Director at Laboratorio Analisi dott.sa Dell'Olio Trani (BT)*
- Giuseppe Luzi - *Specialista in Allergologia e Immunologia clinica [già prof. assoc. di Medicina Interna]*
- Maria Erminia Macera Mascitelli - *Coordinatore TFPCP, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*
- Alessandro Marchesi - *Corso di Formazione specifica in Medicina Generale, Regione Umbria. Medicina-Covid 19*
- Roberto Marchetti - *Psicologo Clinico e del Lavoro*
- Maria Valeria Massidda - *Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari*
- Paola Melis - *Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari*
- Manuel Monti - *Emergency Department USL Assisi Hospital, USL Umbria 1*
- Ugo Paliani - *Direttore UOC Medicina Interna e Medicina-Covid 19, Ospedale Media Valle del Tevere di Todi (PG)*
- Francesco Patera - *Nefrologa e Dialisi Ospedale Santa Maria Misericordia Azienda Ospedale di Perugia*
- Francesca Piacenti - *Corso di Formazione specifica in Medicina Generale, Regione Umbria. Medicina-Covid 19*
- Antonella Picchioni - *S.C.A. Neurologia, USL Umbria 1 – Ospedali di Città di Castello e Gubbio - Gualdo Tadino*
- Antonio Piizzi - *Dirigente Medico Cardiologia Distretto Socio-Sanitario 1 ASL BAT*
- Maria Rita Pinna - *Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari*
- Maria Orsola Pisu - *Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari*
- Giuseppe Quintaliani - *Segretario Fondazione Italiana del Rene*
- Antonella Scialpi - *Dirigente Medico U.O.S.V.D. Cardiologia Ospedale "V. Emanuele II" Bisceglie ASL BAT*
- Pietro Scicchitano - *Dirigente Medico U.O. Cardiologia Ospedale "F. Perinei" Altamura ASL BA*
- Pietro Franco Venezia - *Farmacista Collaboratore*
- Giuseppe Zingaro - *Anaesthesia and Intensive Care Department, University Hospital of Cagliari, Italy*



## **GUIDA PRATICA AL COVID-19 PER LE PROFESSIONI SANITARIE**

### **DOI**

[doi.org/10.30459/2021-1](https://doi.org/10.30459/2021-1)

### **Publicato il**

10 Maggio 2021

### **SIMEDET**

Sede legale: Via dei Baldassini, 14 Roma 00163

Recapito telefonico: 3382843188

Web site: [www.simedet.eu](http://www.simedet.eu) / [www.ijpdtm.it](http://www.ijpdtm.it)

E-mail: [info@simedet.eu](mailto:info@simedet.eu)

[presidente@simedet.eu](mailto:presidente@simedet.eu)

[scientifico@simedet.eu](mailto:scientifico@simedet.eu)

[social@simedet.eu](mailto:social@simedet.eu)

[ufficiostampa@simedet.eu](mailto:ufficiostampa@simedet.eu)

### **Grafica ed Impaginazione**

Sergio Monfrinotti

È vietata qualsiasi riproduzione, anche parziale, di quest'opera.

Qualsiasi copia o riproduzione effettuata con qualsiasi procedimento (fotografia, microfilm, nastro magnetico, disco o altro) costituisce una contraffazione passibile delle pene previste dalla legge sulla tutela dei diritti d'autore.

La protezione dei diritti d'autore si estende sia ai contenuti redazionali della pubblicazione sia alla grafica, alle illustrazioni ed alle fotografie della stessa: ne è, pertanto, vietata la riproduzione totale o parziale senza il consenso del titolare dei diritti d'autore.

La traduzione, l'adattamento totale o parziale, la riproduzione con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm, i film, le fotocopie, etc.), nonché la memorizzazione elettronica, sono riservati per tutti i paesi.

#### **RESPONSABILITA' DEGLI AUTORI**

La responsabilità delle affermazioni contenute negli articoli è dei singoli autori.

#### **PER LE IMMAGINI**

In merito ai diritti di riproduzione la SIMEDET si dichiara disponibile per regolare eventuali spettanze relative alle immagini delle quali non è stato possibile reperire la fonte.

#### **LEGGE SULLA PRIVACY**

Nomi e indirizzi e-mail inseriti in questo sito saranno trattati esclusivamente per gli scopi dichiarati di questa rivista e non verranno utilizzati per altre finalità.

For personal use only. No other uses without permission  
Copyright© 2021 SIMEDET. All rights reserved  
[www.simedet.eu](http://www.simedet.eu) .

# PREFAZIONE



*Ministero della Salute*

L'enorme sfida che stiamo affrontando in questa pandemia ha mostrato l'importanza del Servizio Sanitario Nazionale, anche grazie all'approccio multidisciplinare di cui è capace.

Ogni giorno il nostro sistema d'assistenza conta sul lavoro e sul contributo prezioso, anche in termini di formazione, dei nostri medici specialisti, di infermieri, biologi, tecnici sanitari di radiologia medica, tecnici sanitari di laboratorio biomedico, insieme a tutti gli operatori delle professioni sanitarie riconosciute dal nostro ordinamento.

Oggi più che mai è importante condividere le buone pratiche e le conoscenze apprese sul campo, nella pratica clinica, assistenziale e tecnico-diagnostica, come fa questo Quaderno.

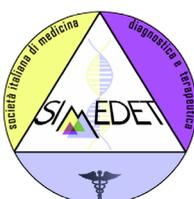
Perché l'obiettivo non può che essere dare la migliore assistenza possibile ai malati di COVID-19 e combattere tutti insieme per uscire finalmente dalla pandemia. Solo uniti ce la potremo fare.

*A CURA DI*

**Roberto Speranza**  
*Ministro della Salute*

*Ufficio Stampa Ministero della Salute  
Tel: 06/59945289-5397 mail: ufficiostampa@sanita.it  
Lungotevere Ripa, 1- 00153 Roma  
www.salute.gov.it*

# INTRODUZIONE



Il Quaderno- guida al COVID-19 per le Professioni Sanitarie è un'opera realizzata dai medici specialisti, infermieri, biologi, tecnici sanitari di radiologia medica, tecnici sanitari di laboratorio biomedico, pediatri, psicologi, cardiologi, pneumologi, emergentisti, immunologi, rianimatori provenienti dalle le 30 Professioni Sanitarie riconosciute dal nostro ordinamento.

La sfida alla pandemia da SARS-CoV-2 ci ha insegnato in questi terribili e difficili mesi che la risposta efficace e puntuale del Servizio Sanitario Nazionale si può realizzare grazie all'unità e l'approccio multidisciplinare e multiprofessionale di tutti i Professionisti della Salute (Mission propria della nostra Società Scientifica) che da anni è impegnata nei progetti di formazione e metodologia multiprofessionale di tutte le figure operanti in Sanità.

La nostra guida nasce dalla pratica clinica, assistenziale e tecnico-diagnostica dei soci della Simedet impegnati da più di un anno nei settori del laboratorio biomedico, dei reparti di emergenza, di terapia intensiva, dei reparti COVID, di medicina e dell'assistenza domiciliare.

Una parte della guida è dedicata alla formazione "in corsa" e sul campo che tutti gli operatori sanitari hanno dovuto affrontare con spirito di servizio in questo periodo pandemico e alla gestione psicologica del paziente e dei parenti dei ricoverati .

Il nostro auspicio è che le " best practices " su questa nuova malattia da COVID-19 siano raccolte ed armonizzate dall'Istituto Superiore di Sanità, finchè possano diventare un patrimonio per tutti gli operatori e i cittadini.

La battaglia contro il COVID-19 si vince tutti insieme o a perdere saremo tutti.

Con questo invito ringraziamo tutti i soci della Simedet per aver realizzato questo lavoro in maniera volontaria e disinteressata a favore del miglioramento continuo delle cure e dell'assistenza dei malati da SARS-CoV-2.

*A CURA DI*

**Fernando Capuano** *Presidente SIMEDET*

**Manuel Monti** *V. Presidente SIMEDET*

# INDICE

## 8 Maria Erminia Macera Mascitelli **IL RUOLO DELLA FORMAZIONE AL TEMPO DEL COVID-19**

## 12 Giuseppe Luzi **IMMUNITÀ E SARS-CoV-2: UN ALTRO ESPERIMENTO DELLA NATURA**

- Sistema
- Immunità e SARS-CoV-2
- Think big – think positive
- I bambini e il SARS-CoV-2
- Quanto dura la risposta dell'immunità?
- Long COVID
- Punti da ponderare

## 20 Manuel Monti **GLI ASPETTI CLINICI DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2**

- Abstract
- Introduzione
- Aspetti clinici
- Esami ematochimici
- Varianti
- Conclusioni

## 26 Alessia Cabrini **LA SIEROLOGIA E GLI ANTICORPI NEUTRALIZZANTI COVID-19**

- Sommario
- Le Immunoglobuline
- Test Sierologici
  - Test quantitativi
  - Test qualitativi
- Utilizzo ed interpretazione appropriati dei test sierologici
- Test sierologico automatizzato che identifica IgG neutralizzanti S1 / S2 in Pazienti COVID-19 in modo semiquantitativo
- Conclusioni

## 31 Angelo L'Erario, Luca L'Erario **INDAGINI DI LABORATORIO PER SARS-CoV-2: FOCUS-ON SUI TEST IN USO**

- Introduzione e scopo dell'articolo
- Il virus
- I test in uso
  - Test molecolare
  - Test antigenico
  - Test sierologico classico
  - Test sierologico rapido
- Test molecolare mediante tampone
- Test antigenico rapido
  - Test Antigenico Lateral Flow (Immuno-Cromatografia Su Card) Con Lettura visiva
  - Test Antigenico Lateral Flow (Immuno-Cromatografia Su Card) Con Lettore a Immunofluorescenza Indiretta (IFA)
- Test sierologici
- Considerazioni generali e conclusioni

## 40 Marco Matteo Ciccone, Vito Caragnano, Antonio Piizzi, Pietro Scicchitano, Antonella Scialpi, Venezia Pietro Franco, Distaso Maria **COVID-19: UNA PATOLOGIA ENDOTELIALE OLTRE CHE POLMONARE**

- Introduzione
- Funzione endoteliale e fattori di rischio cardiovascolare
- COVID-19 e disfunzione endoteliale
- Microtrombosi e complicanze cardiovascolari
- Categorie a rischio
- COVID-19, disfunzione endoteliale e terapie farmacologiche preventive: a che punto siamo?
- Conclusioni

## 49 Antonella Picchioni, Silvia Cenciarelli, David Giannandrea **LE COMPLICANZE NEUROLOGICHE NEL PAZIENTE AFFETTO DA COVID-19**

- Introduzione
- Anosmia e disgeusia
- Encefalopatia
- Sindrome di Guillain-Barré
- Malattie cerebrovascolari
- Meningoencefaliti
- Riacutizzazione di patologie neurologiche di base
- Conclusioni

## 54 Giuseppe Quintaliani, Francesco Patera, M.Gaburri **COVID-19 E RENE**

- Introduzione
- Il paziente acuto
- Pazienti con nefropatia cronica
- Pazienti nefropatici dializzati
- Trapianto
- Vaccinazione
- Conclusioni

## 60 Enza Giglione **SARS-CoV-2 IN ETÀ PEDIATRICA**

- Epidemiologia SARS-CoV-2
- Mis-c definizione di una nuova entità'
- Corollario clinico della mis-c
- Approccio terapeutico
- Follow-up

## 66 Vittorio Cerotto **GLI ACCESSI VENOSI: GESTIRE IL PRESENTE**

- Il team accessi vascolari
- Le competenze
- I malati con COVID-19
- Catetere venoso centrale o catetere venoso periferico?
- La scelta del sito di ingresso e del catetere
- L'impianto
- La gestione
- Complicanze trombotiche e COVID-19

## 73 Giuseppe Zingaro, Maria Valeria Massidda, Maria Rita Pinna, Paola Melis, Maria Orsola Pisu, Cesar Ivan Aviles Gonzalez, Costantina Fadda **PIANO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE COVID-19 INTUBATO ED ISOLATO IN ATTESA DI TRASFERIMENTO**

- Sommario
- Introduzione
- Accertamenti
- Diagnosi infermieristiche
- Obiettivi assistenziali
- Azioni/interventi infermieristici
- Conclusioni

## 77 Andrea Bruzzone **ECOGRAFIA TORACICA NEI PAZIENTI COVID-19**

## 83 Ugo Paliani, Lorenzo Alunni, Alessandro Marchesi, Francesca Piaentini **SARS-CoV-2: FARMACI INUTILI, POTENZIALMENTE UTILI, UTILI**

- Farmaci inutili
- Farmaci potenzialmente utili
- Farmaci utili

## 89 Roberto Marchetti **LA GESTIONE PSICOLOGICA DEL MALATO COVID-19**

- Intervento psicologico
- Gestione dello stress da epidemia negli anziani
- Gestione dello stress da epidemia nei bambini
- Indicazioni per affrontare l'epidemia per le persone con disturbo ossessivo compulsivo
- Indicazioni per affrontare l'epidemia per le persone con disturbo d'ansia
- Conclusioni

**Maria Erminia Macera Mascitelli**

## IL RUOLO DELLA FORMAZIONE AL TEMPO DEL COVID-19

L'emergenza COVID-19, e le conseguenti misure di lock - down, ci ha costretti a bruschi e repentini cambiamenti, sconvolgendo la nostra vita quotidiana in molti ambiti, non solo dal punto di vista della salute.

Miliardi di persone sono state costrette a casa per limitare la diffusione del virus, e l'impatto è stato notevole sulle nostre abitudini, sul lavoro, sulle relazioni personali e più in generale sui comportamenti che fino a ieri ci sembravano routine e che sono state totalmente stravolte costringendoci a modificare la nostra vita sia a livello personale che professionale.

Il virus ha coinvolto circa 200 Paesi nel mondo mettendo in ginocchio le loro economie e portando ingenti perdite di capitali ma, soprattutto, di vite umane. Il lavoro a distanza è cresciuto del 90% grazie all'uso delle tecnologie e all'adattamento di alcuni contesti professionali al "lavoro da casa", riducendo le pesanti ricadute sul tasso di disoccupazione. Per quanto riguarda le professioni, questa emergenza ha dato una grande spinta, ovviamente ai lavori legati al mondo sanitario, ma anche ad altri settori: trasporti, logistica, e-commerce e piattaforme web in genere.

Da quando è cominciata l'emergenza sanitaria correlata alla diffusione della COVID-19, i Professionisti Sanitari si sono trovati ad affrontare e fronteggiare in prima linea l'epidemia nei vari settori del servizio sanitario, esposti al rischio di infezione, a forte stress emotivo, a un organico ridotto, a turni di lavoro pesanti, spesso sprovvisti di dispositivi di protezione individuali adeguati, e in alcuni casi precarietà organizzativa.

Nonostante il COVID-19, la Formazione non si è bloccata, ha continuato a svolgere un ruolo determinante perché la formazione del personale sanitario è fondamentale sempre, anche contro

il coronavirus. Sappiamo bene il ruolo strategico che ricopre, fornendo risposte appropriate nel percorso assistenziale, al fabbisogno di conoscenze e competenze dei professionisti Sanitari attraverso adeguati percorsi formativi che migliora la qualità del lavoro del singolo professionista sanitario, la qualità delle terapie e degli interventi a cui sono sottoposti i pazienti, e dei sistemi sanitari.

L'aggiornamento delle competenze, ancor più in tempo di COVID-19, si rende indispensabile per arginare la diffusione del contagio: solo così, infatti, la copertura assicurata dai vaccini potrà dispiegare i suoi effetti più rapidamente e più capillarmente.

L'emergenza sanitaria in atto ha comportato l'esigenza di assicurare una corretta formazione dei professionisti sanitari, sociosanitari e socioassistenziali sui rischi e sulle misure di prevenzione e controllo della diffusione di COVID-19.

A fronte delle crescenti necessità di Formazione continua del personale sanitario, indispensabile per l'aggiornamento professionale e per affrontare l'emergenza sanitaria da COVID-19, sia quella pre che post si è dovuta adattare a nuove modalità e nuove attività. Sono stati implementati i processi di Formazione a distanza con metodologie innovative, attraverso l'erogazione di corsi a distanza, in tutte gli ambiti e in tutte le discipline allo scopo di fornire approfondimenti e strumenti utili per i professionisti sanitari impegnati a fronteggiare l'emergenza COVID-19 tenendo conto anche di coloro che hanno dovuto sperimentare per la prima volta nuovi strumenti legati alla formazione a distanza.

La Formazione a distanza, asincrona e sincrona, quale modello educativo, è regolamentata dalla normativa ECM ed è costituita da un insieme di attività didattiche che prevede la non presenza

di discenti e docenti nello stesso luogo, come invece avviene negli eventi residenziali.

La FAD asincrona può essere fruita basandosi sull'utilizzo di materiali durevoli, quali supporti audio e video, ma anche materiali informatici e multimediali (internet, CD- Rom, etc) e non richiede tempi e luoghi prefissati per l'erogazione del corso. Il percorso formativo sviluppato in modalità FAD sincrona invece è basato sulla frequenza di sessioni formative remote in diretta via internet per mezzo di un software multimediale dedicato (aule virtuali e videoconferenza).

Da un punto di vista prettamente storico, tuttavia la diffusione della Formazione a distanza si comincia a sviluppare alla fine dell'Ottocento, mediante un modello di comunicazione unidirezionale per corrispondenza (prima generazione) sviluppatosi negli USA rivolto ai lavoratori che abitavano in zone isolate. Verso la fine del Novecento la Formazione a distanza grazie allo sviluppo tecnologico, beneficia di nuove opportunità mediante l'utilizzo di strumenti che permettevano di registrare su cassette audio e video le lezioni, sistemi che poi si sono evoluti verso sistemi di software, cd rom e mail (seconda generazione). I limiti tra le due generazioni erano dovuti all'impossibilità di interazione attiva tra docente e discente. Per superare questa limitazione si sviluppò un percorso bidirezionale con l'interazione tra studenti e docenti all'interno di una comunità di apprendimento di tipo virtuale, che viene identificato con un nuovo termine: e-learning.

Viene considerata come Formazione a distanza di terza generazione che grazie all'uso di internet, come strumento di scambio comunicativo, riduce la distanza tra docente e discente. In base alla metodologia didattica l'e-learning assume diversi termini specifici: teledidattica, didattica on line, FAD, che può essere erogata attraverso varie modalità: sincrona, asincrona, off line, tutte utilizzate nei vari contesti educativi caratterizzati da diversi elementi informatici, l'utilizzo della connessione in rete, l'utilizzo di una tecnologia specifica e di piattaforma tecnologica per lo sviluppo di specifiche attività formative.

La struttura didattica tradizionale integrata alla rete formativa consente alcune caratteristiche innovative

quali l'interattività, la modularità e la flessibilità.

In Italia nel 1991 l'Isfol nel Glossario di didattica la Formazione a distanza viene definita *“una strategia formativa che consente di partecipare a un insieme di attività formative strutturate in modo da favorire una modalità di apprendimento autonomo e personalizzato, discontinuo nel tempo e nello spazio”*.

La Formazione a distanza, pur con i problemi derivati da un'adozione così repentina durante l'emergenza COVID-19, sicuramente costituisce un importante elemento di cambiamento che può essere fonte sia di grande innovazione che di disagio.

Bisogna essere consapevoli che l'efficacia, di questa tipologia di formazione, non è solo una questione di tecnologie e piattaforme, ma richiede una riprogettazione dell'approccio formativo e degli obiettivi e orientamenti pedagogici che non riguarda semplicemente il cambiamento della tecnica didattica.

Ha imposto una profonda e imprevedibile revisione dei modelli di erogazione della didattica/formazione sia dei Corsi di Laurea che della formazione post laurea, coinvolgendo studenti docenti e professionisti sanitari modificandone le pratiche, i ruoli e le responsabilità.

In relazione all'emergenza COVID-19, già dal 1 gennaio 2021, dalla Commissione Nazionale Formazione Continua, ha fornito alcune indicazioni rispetto all'erogazione degli eventi formativi favorendo e invitando ad implementare eventi in Formazione a distanza sincrona/Videoconferenza e l'utilizzo di una o l'altra delle due tipologie formative non più in base al numero di partecipanti (entro 40 la Formazione a distanza sincrona, per eventi molto partecipati la videoconferenza), ma sulla possibilità di interattività docente/discente.

L'interattività viene a svolgere pertanto un ruolo concreto, realizzata attraverso interventi e tecniche ben definite, quali l'alternanza di gruppi di lavoro ristretti e fasi in plenaria, la possibilità di un continuativo confronto docente/discente, attraverso raccolte multiple di percezioni/opinioni durante la lezione o anche attraverso metodologie come il brainstorming o la gamification.

Alla luce del nuovo contesto a tutti i Provider ECM è stata concessa la possibilità di cancellare, posticipare o tramutare in formazione a distanza, tutti gli eventi residenziali. Una delibera della Commissione Nazionale per la Formazione Continua ha garantito maggiore flessibilità nelle modifiche agli eventi fino al protrarsi dell'emergenza.

Per i medici e i professionisti sanitari il termine del 31 dicembre 2020 per il recupero del debito formativo relativo al triennio 2017 – 2019 nonché per lo spostamento dei crediti maturati per il recupero del debito formativo relativamente al triennio formativo 2014 – 2016, è stato prorogato alla data del 31 dicembre 2021. La normativa ECM prevede per il triennio 2020/2022, che 50 crediti si intendono già maturati da coloro che, in occasione dell'emergenza da COVID-19, abbiano continuato a svolgere la propria attività professionale e pertanto l'acquisizione dei 150 si riducono a 100 crediti formativi stabiliti, salvo esoneri, esenzioni e altre riduzioni.

Abbiamo assistito in questo ultimo anno un cambiamento importante nel mondo della Formazione le cui conseguenze oggi non sono ancora quantificabili come pure quali di questi cambiamenti rappresentino un valore aggiunto alla formazione dei futuri professionisti, sebbene i corsi di laurea di base e la formazione post base abbiano cercato attraverso la formazione a distanza, di mantenere alta la propria motivazione per garantire continuità e qualità nell'offerta formativa.

Quando parliamo di formazione a distanza, dobbiamo considerare sia i vantaggi che ne derivano che le criticità. Tra i vantaggi sicuramente

- Ottimizzazione dei tempi – l'erogazione e la fruizione avvengono da casa quindi non saranno necessari tempi di viaggio.
- Customizzazione della formazione – ogni utente può fruire dei contenuti secondo i suoi tempi e le sue modalità di studio, rileggendo, riascoltando o riguardando i materiali quante più volte lo desidera.
- Aumento dei crediti ECM – la formazione online permette di ottenere un maggior numero di crediti ECM rispetto ai residenziali standard, questo perché in un singolo corso i contenuti e le ore di studio sono maggiori perché spalmate su tempi più dilatati.
- Aumento dell'offerta formativa – se prima

era necessario scegliere a quale evento partecipare per ragioni di tempi e/o budget, adesso è possibile seguire molti più corsi perché tutti fruibili online.

Questo ha comportato diversi cambiamenti sia nella progettazione dei corsi che degli strumenti, e anche nelle modalità di interazione, favorendo sicuramente la possibilità di partecipazione di più persone provenienti da sedi diverse. Nella progettazione maggiore attenzione va rivolta a coloro che non possono usare il computer, ma che potrebbero dover seguire l'evento da tablet o da cellulare e pertanto riveste un ruolo determinante la scelta di una piattaforma che sia fruibile anche da mobile.

La progettazione poi non può esulare dalle esercitazioni, la partecipazione diretta, la possibilità di sperimentare può essere non solo più efficace dell'ascoltare, ma ha un feedback immediato di quanto si è appena fatto.

L'ideale è prevedere esercitazioni di gruppo magari in stanze che diverse piattaforme come Microsoft Teams o Zoom consentono di creare con un duplice vantaggio, costruire relazioni tra i partecipanti e farli sentire partecipi e nel caso di colleghi che non hanno mai lavorato insieme un'occasione per conoscersi e confrontarsi. La piattaforma si presta bene per le lezioni a distanza sia per la presenza della chat che della condivisione dello schermo, così come la possibilità di spostare virtualmente nelle stanze i vari gruppi o singoli partecipanti.

E non vanno dimenticati i social network: diverse le community nate anche a seguito della pandemia, dove ogni settimana o più volte al mese vengono organizzati webinar formativi.

Il processo formativo, dipende dalle tecnologie informatiche, questa potrebbe essere una criticità, e pertanto va adeguato alle finalità che si intende perseguire in termini di accessibilità e di appropriatezza del sistema stesso.

In particolare l'accessibilità digitale non deve tradursi nel semplice utilizzo di un computer ma deve garantire una fruizione didattica in modo inclusivo dove tutti i partecipanti possono utilizzare al meglio le risorse a disposizione e pertanto risulta fondamentale anche la presenza di docenti capaci di garantire informazioni affidabili.

## CONCLUSIONI

La Formazione e l'Informazione rivestono un ruolo rilevante in Sanità poiché finalizzate al benessere e al miglioramento della salute pubblica ed è un dovere di ogni Professionista della Salute, declinato anche dai rispettivi codici deontologici, a garanzia del diritto del cittadino di ricevere la migliore assistenza e le cure più aggiornate.

Durante l'emergenza COVID-19, il mondo della Formazione ha continuato a svolgere un ruolo che le compete e i Professionisti Sanitari si sono adeguati al nuovo modo di fare formazione.

Quello che è certo è che oggi, la Formazione a distanza offre una valida alternativa che ci consente di non fermare la Formazione e l'Informazione anzi possono essere implementate e utilizzate adesso ma anche in futuro, al di là della pandemia, con vantaggi molto evidenti. Nonostante i problemi derivati da un'adozione repentina, sia l'e-learning che la Formazione a distanza saranno sempre più presenti nelle nostre vite, sia formative che professionali, come strumenti indispensabili per garantire una formazione sempre più equa e inclusiva.

Oggi, a causa del COVID-19, le aziende e i professionisti non possono affollare spazi comuni, costretti a mantenere la distanza e successivamente con le varie zone rosse di non potersi più neanche spostare, e la Formazione a distanza viene a rivestire un ruolo determinante consentendo a tutti di partecipare contemporaneamente a un corso o a una riunione, cercando di ricreare l'atmosfera dell'aula, garantendo l'interazione, possibilmente tra i vari partecipanti e verificando, passo dopo passo, come sta andando l'iter formativo.

Tuttavia gli eventi in video conferenza non potranno mai sostituire il piacere di un incontro in presenza, un pranzo con i colleghi, le pause caffè durante un evento formativo, occasioni per confrontarsi e discutere delle proprie esperienze professionali.

Ci auspichiamo che si tornerà ai grandi congressi nazionali e internazionali, a riunirsi e a viaggiare per parlarsi di persona. Il plus valore dato da questo genere di eventi non potrà essere sostituito perché i rapporti

umani non possono essere sostituiti, consapevoli che comunque non saranno così frequenti come lo erano un tempo.

Oggi non sappiamo dove può spingersi l'uso della tecnologia per continuare a garantire la crescita della persona e se la pandemia abbia effettivamente cambiato il nostro modo di intendere la scuola e la formazione. L'adozione della Formazione a distanza ha messo a dura prova i sistemi formativi di tutti i Paesi, la cui sfida è quella di continuare a garantire un'educazione continua, inclusiva, equa e di qualità. Mantenere viva la Formazione è fondamentale perché si tratta di un elemento essenziale nella vita, nella motivazione e nel percorso lavorativo dei Professionisti Sanitari.

È una variabile strategica di fondamentale importanza per sostenere i processi di cambiamento, sviluppare la qualità delle organizzazioni, la loro competitività e la capacità di garantire un ambiente di lavoro ricco e stimolante necessario per il miglioramento continuo della qualità delle prestazioni erogate fornendo risposte appropriate nel percorso assistenziale e al fabbisogno di conoscenze e competenze dei Professionisti Sanitari.

## BIBLIOGRAFIA

Accordo collettivo nazionale –art 16 e seguenti del Decreto Legislativo 502/92 come modificato dai Decreti Legislativi n. 517/93 e n. 229/99.

Accordo Stato – Regioni del 2 febbraio 2017 .

Accordo Stato-Regioni n.101/CSR del 19.04.2012 “Il sistema di formazione continua in Medicina”.

Determina della CNFC (Commissione Nazionale Formazione Continua) del 15 Dicembre 2016 in materia di crediti formativi ECM (obbligo formativo triennio 2017-2019).

DGR 599 del 10.07. 2012 – Recepimento Accordo Stato - Regioni del 19/04/2012: la formazione ECM 2012 – 2015 .

Decreto legge 23 febbraio 2020 e il DPCM 8/03/2020 che sospende le attività di formazione su tutto il territorio nazionale, ma anche il D.L. 17 marzo 2020, n. 18 (Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori ed imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19.

DGR 1256/2017 “Linee guida FAD”.

Decreto-legge 8 aprile 2020, art. 6, comma 2-ter, n. 22 recante “Misure urgenti sulla regolare conclusione e l'ordinato avvio dell'anno scolastico e sullo svolgimento degli esami di Stato”, convertito, con modificazioni, dalla legge 6 giugno 2020, n. 41.

Decreto Legge n. 34 del 19/05/2020 convertito con modifiche dall'articolo 1, comma 1, della Legge 17 luglio 2020, n. 77, all'art. 5 bis contenente le disposizioni in materia di formazione continua in medicina.

Giuseppe Luzi

## IMMUNITÀ E SARS-CoV-2: UN ALTRO ESPERIMENTO DELLA NATURA

Nel corso del tempo una grande numero di parassiti in rapida evoluzione come virus e batteri hanno interagito con la specie umana e altri organismi.

Il sistema immunitario, quindi, è stato indotto a evolvere rapidamente per contrastare le diverse possibili infezioni e salvaguardare la specie.

I geni coinvolti nella risposta immunitaria sono molto conservati tra specie affini e la loro funzione è rimasta stabile o è andata incontro a minimi cambiamenti. Per esempio i geni competenti per la risposta immunitaria di uomo e scimpanzè si somigliano abbastanza, anche se devono interagire con patogeni/parassiti piuttosto diversi.

Studi di particolare interesse tendono a dimostrare che il sistema immunitario può adattarsi a diverse esigenze conservando una qualche struttura funzionale “di base”, caratteristica probabilmente comune a un gran numero di vertebrati <sup>(1)</sup>.

Le difese immunitarie possono essere schematicamente distinte in “tre” livelli di intervento:

- a) barriere fisico-chimiche (cute, membrane mucose, secrezioni);
- b) risposta innata (azione fagocitaria, cellule natural killer, risposta infiammatoria, cellule che presentano l'antigene); c) risposta adattativa (immunità specifica con riconoscimento selettivo dell'antigene e genesi della memoria).

Nelle prime linee di difesa si collocano le strutture della cute, delle mucose e il ruolo delle cellule fagocitarie.

Nel corso dell'evoluzione al sistema di risposta innata si è affiancato il ruolo della risposta adattativa.

La risposta adattativa ha due caratteristiche fondamentali:

- a) riconoscimento selettivo delle sostanze estranee (definite antigeni/immunogeni);
- b) elaborazione di una memoria che consenta, nel tempo, un'azione più efficace e veloce verso il bersaglio che deve essere eliminato.

La funzione biologica principale del sistema immunitario è quella di prevenire le infezioni e di eradicare quelle in atto.

La struttura del sistema immunitario è evoluta, nel corso del tempo, assieme all'organismo del quale fa parte, e pertanto ha acquisito proprietà che permettono alle cellule che lo compongono di discriminare tra il *self* (molecole proprie dell'organismo di appartenenza) e il *non-self* (tutto ciò che è estraneo all'organismo e potenzialmente nocivo).

Il sistema immunitario deve rispondere quindi ad almeno due esigenze prioritarie:

- a) riconoscere il bersaglio;
- b) distinguere tra le componenti del proprio organismo e le strutture *non-self*; se il riconoscimento “funzionale” non si realizza emergono potenzialmente condizioni gravi (malattie autoimmuni), nel corso delle quali il sistema immunitario aggredisce il proprio organismo <sup>(2) (3)</sup>.

### SISTEMA

Un sistema può essere definito come l'unità fisica e funzionale, costituita da più parti o sottosistemi (tessuti, organi o elementi ecc.) interagenti (o in relazione funzionale) tra loro (e con altri sistemi), che formano un tutt'uno in cui ogni parte dà il proprio contributo per una finalità comune (o un obiettivo identificativo).<sup>(4)</sup>

Le conoscenze sulla struttura e funzioni del sistema immunitario hanno consentito di leggere con maggior precisione le proprietà “operative” dell’insieme cellulare e chimico, non soltanto come significato anti-infezione, ma anche come espressione di un network regolatorio, coinvolto nella patogenesi di malattie autoimmunitarie, nel controllo della crescita neoplastica, nelle patologie allergiche e disreattive.

Nell’ambito della risposta del sistema immunitario contro agenti patogeni entrano in gioco elementi genetici e funzionali di specie, e le nostre conoscenze consentono oggi di leggere la “malattia infettiva” in termini diversi dal passato “pre-immunologico” (quando i progressi dell’Immunologia erano insufficienti per interpretare varie patologie e i momenti stessi di una risposta fisiologica alle infezioni).

E’ importante quindi focalizzare l’attenzione sul concetto di “sistema”.

Ogni sistema vive grazie a flussi informativi. In generale quando una qualsivoglia istituzione/struttura si sviluppa in dimensioni e complessità emergono nuove forme di comunicazione che assumono un ruolo via via sempre più essenziale per il controllo dell’insieme stesso.

I sistemi ad alta complessità necessitano di nodi interconnessi e capacità di trasmettere informazioni con rapida precisione, in tempo reale.

Il nostro organismo, nel corso della selezione naturale, attraverso milioni di anni, ha acquisito una capacità abbastanza ben sintonizzata con il “mondo reale”, per contrastare grazie al sistema immunitario gli aggressori ambientali e mantenere la propria specificità individuale.

Ma ogni sistema complesso risulta costantemente perturbato e quindi ha necessità di adottare una tipo di risposta flessibile, soprattutto quando le perturbazioni sono inattese o “non prevedibili”.

Per analizzare la realtà e predisporre una lettura degli eventi possibili sono di notevole aiuto i modelli matematici.

Confrontare un sistema “vivo” con una realtà “matematica” può essere un rischio, ma alcuni esempi relativamente recenti hanno portato un contributo nuovo nelle descrizioni degli eventi.

A molti è noto, per esempio, il fascino dei frattali, figure che emergono da una definita formulazione matematica, le cui proprietà si devono in particolare agli studi di Mandelbrot. Benoît B. Mandelbrot, è stato un matematico del XX secolo senz’altro fuori dagli schemi, che ha cercato di cogliere il segreto delle forme “reali”, di quelle geometrie naturali non altrimenti “interpretabili”. Spesso si trova citata una sua espressione: “*Clouds are not spheres, mountains are not cones, coastlines are not circles, and bark is not smooth, nor does lightning travel in a straight line*”<sup>(5)</sup>.

L’idea dei frattali non descrive il mondo, ma forse può stimolare la ricerca di alternative non banali nell’interpretazione delle funzioni dei sistemi.

Si entra così nella dimensione dei modelli matematici e dei fenomeni non lineari dei sistemi dinamici.

In un sistema dinamico non lineare piccoli cambiamenti all’ingresso possono causare grandi effetti all’uscita.

Queste osservazioni ci aiutano a comprendere la risposta immunitaria?

La pandemia in atto indotta da SARS-CoV-2, per la quale sono state elaborate varie letture di progressione nel tempo, può fornire un ulteriore spunto per riconsiderare i diversi aspetti nel comportamento di un sistema immunitario “sotto stress”.

## IMMUNITÀ E SARS-COV-2

La risposta immunitaria (r.i.) si espleta attraverso le funzioni dell’immunità innata e quella adattativa.

La r. i. 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 r.i. adattativa si sviluppa più tardivamente rispetto a quella innata: le cellule del 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.

Nel corso dell'infezione l'attivarsi della r.i. dipende da componenti molecolari dell'ospite: l'innesco induce un processo di risposta "fuori controllo", con le conseguenze del danno biologico.

Il sistema viene perturbato, risponde, ma non gestisce con immediata efficacia l'aggressore.

Un punto critico è pertanto l'interazione tra virus e risposta innata: sin dalle fasi iniziali l'attenzione deve essere rivolta al "sistema", al prevalere della disregolazione che si manifesta giocando il ruolo primario nell'instaurarsi del danno tissutale.

La stessa r.i. può favorire una più estesa replicazione virale, implicando danni locali (cellule del polmone) e diffusi (fino al default di organi e apparati).

Una sequenza degli eventi riconosciuta può riassumersi come segue. Il virus SARS-CoV-2 infetta il nostro organismo attraverso la via oro-nasale. A questa prima fase segue l'infezione delle cellule polmonari tramite ACE2 (il tipo alveolare 2).

Viene in parte elusa la risposta antivirale mediata da IFN. L'infiltrazione di monociti/macrofagi, dei neutrofili, e delle altre cellule si associa a una più estesa replicazione. La stimolazione del subset linfocitario Th1/Th17 aggrava ulteriormente la risposta infiammatoria.

E' il momento della tempesta citochinica che a livello polmonare causa l'edema e le conseguenze cliniche che ne derivano. La risposta umorale (B dipendente) si attiva con la produzione di anticorpi.

La risposta anticorpale contro SARS-CoV-2 non è diversa da quanto si osserva in corso di infezione di altri coronavirus.

Analizziamo la risposta immunitaria al virus SARS-Cov-2 evitando di "pensare" l'interazione tra virus e organismo come il succedersi di sequenze prestabilite: guardiamo invece al contesto in una sorta di proiezione cinematografica nella quale l'immagine in movimento su uno schermo sia generata da più fonti.

In realtà molti anni fa un celebre regista francese, Abel Gance (1889 – 1981), diresse un film su Napoleone Bonaparte (*Napoleon*, 1927), introducendo varie innovazioni tecniche.

Di particolare interesse, assolutamente innovativo per quegli anni e precursore del cinemaScope e del cinerama, fu il montaggio del materiale raccolto.

Il film fu girato (nella sua parte conclusiva) ricorrendo a un sistema che consentisse di usare tre proiettori contemporaneamente.

L'osservatore quindi vede l'azione su tre schermi, nei quali si integrano le frazioni coerentemente adattate per il risultato finale (per esempio ampliamento dell'angolo di visione o utilizzo di tre sequenze diverse).

Nelle risposte immunitarie, analogamente, non si ha mai una sola sequenza, entra sempre in gioco il *sistema, in contemporanea*.

Il soggetto da riprendere si chiama SARS-CoV-2: è un virus a forma sferica, con un envelope, e tre proteine strutturali presenti nello strato lipidico: la glicoproteina spike, la proteina di membrana, la proteina dell'envelope.

La proteina del nucleocapside è associata alla proteina di membrana e risulta complessata al genoma virale formato da RNA <sup>(7) (8)</sup>.

Il ciclo virale e la risposta immunitaria si sviluppano dopo che SARS-CoV-2 attacca la cellula bersaglio utilizzando il recettore ACE2 (angiotensin-converting enzyme).

All'ingresso nella cellula entrano in gioco i pattern recognition receptors (TLR3, TLR4 e TLR7).

Da questa interazione si genera una parte della risposta infiammatoria con l'attivazione dell'immunità antivirale innata.

Il virus intanto libera il proprio RNA che da inizio alla produzione di proteine del virus. Il genoma RNA viene copiato e agganciato alla proteina nucleocapsidica.

I nuovi virus sono generati e pronti ad attaccare altre cellule. I linfociti B riconoscono la glicoproteina spike e quelle strutturali del nucleocapside. Si formano gli anticorpi anti-spike e una parte, neutralizzante, attacca la frazione RBD dello spike (Receptor-Binding Domain).

Un'azione convergente sul controllo del virus, nell'ambito della risposta cellulare mediata, riguarda l'attivazione della cellula APC (Antigen Presenting Cell).

Le cellule APC presentano alcuni epitopi del virus (proteine strutturali e non strutturali) ai linfociti Th. Ora sono i linfociti helper [Th] che espletano la risposta antivirale. Essi, attivati, stimolano i linfociti ad azione citotossica (CTL). Le citochine prodotte dai linfociti Th sono in prevalenza tre: IFN $\gamma$ , IL-2, and TNF $\alpha$ . Le cellule infettate vengono eliminate dai CTL.

Allo stato delle nostre conoscenze il ruolo della risposta cellulo-mediata contro SARS-CoV-2 non è ancora chiaramente definito. Sembra tuttavia che una risposta adeguatamente bilanciata con attivazione della popolazione Th1 e alti titoli anticorpali ad alta capacità neutralizzante sia la combinazione migliore per contenere l'infezione e il danno biologico.

Sebbene il ruolo dei linfociti TCD8+ sia ancora parzialmente noto, alcune osservazioni sembrano sostenere il rapporto tra una malattia clinicamente meno aggressiva e una più forte risposta dei linfociti TCD8+.

Uno studio recente <sup>(10)</sup> contribuisce a comprendere il ruolo della risposta cellulo mediata in corso di infezione SARS-CoV-2.

Gli autori, analizzando un gruppo di persone convalescenti con infezione confermata da PCR, hanno osservato che dopo due mesi dalla comparsa dei sintomi, il 17% dei partecipanti non aveva anticorpi IgG anti S1 o possedevano valori borderline. Con il metodo ELISpot gli autori hanno osservato che il 78% dei volontari positivi con PCF e con anticorpi non dosabili, esprimevano una risposta T mediata contro SARS-CoV.2.

Le conclusioni della ricerca dimostrano che individui convalescenti SARS-CoV-2 con valori non dosabili di anticorpi IgG esprimano una risposta immunitaria efficace T mediata.

Il lavoro si conclude come segue: *according to our data in volunteers with confirmed SARS-CoV-2 infection, it could be speculated that the majority of persons with undetectable systemic IgG may presumably be protected by specific T-cell immunity, which would be good news for the control of the pandemic.*

## THINK BIG - THINK POSITIVE

L'infezione da SARS-CoV-2 stimola una risposta immunitaria, come atteso, coinvolgendo le varie componenti del sistema operativo cellulo-mediato e umorale.

Questo si verifica nella maggior parte dei casi, ma ancora non abbiamo piena conoscenza della misura espressa nella risposta in persone che abbiano avuto un'infezione, e abbiamo acquisito conoscenze importanti ma ancora parziali sul livello di protezione relativo al rischio di una seconda infezione e sulla trasmissibilità del virus da soggetti vaccinati.

E' noto che un aspetto dell'immunità protettiva dipende da anticorpi neutralizzanti: il loro ruolo è comunque di schermo (proiettili "intelligenti") che impediscono ai virus di agganciarsi alle cellule bersaglio. Ma la risposta individuale di sistema (immunità post-infezione) si sviluppa con modalità fortemente integrate e flessibili.

Gli anticorpi anti proteina spike senza dubbio forniscono una buona immunità dopo l'infezione, ma il rapporto tra attività neutralizzante e titolo degli anticorpi è ancora un argomento aperto.

Gli anticorpi anti RBD [dominio del recettore della spike] svolgono una discreta immunità post-infettiva, ma esistono alcuni punti interrogativi (titolo anticorpale, capacità specifica di neutralizzazione, evoluzione della risposta nel tempo, variazioni strutturali) che rendono il problema ancora aperto.

In buona sostanza non siamo del tutto in grado di comprendere la reale "forza" del sistema e il ruolo svolto dalle sue componenti.

E' quindi lecito porsi la domanda se la protezione è prevalentemente umorale (anticorpo dipendente) o si "concretizza" grazie al ruolo della risposta cellulo mediata (in particolare dei linfociti T).

Hurtley GR et al. <sup>(12)</sup> hanno pubblicato un lavoro analizzando le cellule memoria B specifiche per RBD e NCP circolanti.

Dopo l'infezione gli autori hanno evidenziato come il numero delle cellule Bmem con specificità per RBD erano in correlazione con il numero di linfociti T in grado di favorire un aumento del tempo di risposta.

Si tratta di uno studio che può dare un segnale favorevole: se gli anticorpi IgG scendono nel periodo post infettivo nella fase di convalescenza, restano però in stand-by le cellule B di memoria (almeno per 8 mesi): questa loro proprietà (persistenza della memoria) può ragionevolmente essere interpretata come la capacità di risposta sistemica se dovesse manifestarsi una seconda infezione.

Il ragionamento che ne deriva può essere utile per capire meglio quando è corretta una risposta immunitaria: poiché i livelli sierici degli anticorpi tendono a decrescere mentre le cellule B sembrano stabili nel tempo, è ragionevole ipotizzare che la loro presenza possa essere un valido marcatore della risposta umorale nel lungo periodo.

Ben si comprende che se queste premesse trovano conferma, la loro conoscenza (valutando la storia naturale dell'infezione e quella di una vaccinazione) renderebbe più attendibile la verifica di uno stato persistente di capacità immunitaria.

Un ulteriore approccio all'analisi della risposta immunitaria cellulo-mediata deriva da un lavoro di A. Grifoni et al. <sup>(13)</sup>

Gli autori hanno analizzato la risposta verso SARS-CoV-2 in linfociti TCD4+ e CD8+ ,

In buona sostanza una risposta T e la produzione di anticorpi è stata osservata in tutti i casi di COVID-19, e una risposta dei T CD8+ era presente nella maggior parte dei pazienti.

Di particolare interesse è stata l'osservazione che in donatori sani erano presenti linfociti T SARS-CoV-2 cross reattivi, risposta pre-esistente quindi all'incontro con il virus.

Comprendere la risposta adattativa a SARS-CoV-2 non è soltanto importante per ottimizzare la risposta a un vaccino, ma per inquadrare la contemporaneità sistemica delle interazioni che spiegano la patogenesi <sup>(14)</sup>.

Le varianti del virus e la risposta immunitaria implicano un'ulteriore accelerazione per gli studi sulla risposta immunitaria e sulla capacità dei vaccini di proporsi come reale difesa. Si riuscirà in tempi ragionevoli a sviluppare l'immunità di gregge?

Un articolo di E. Collopy centra la questione <sup>(15)</sup>.

La comparsa di virus con caratteristiche non controllabili dalla risposta immunitaria pone in quarantena le nostre armi?

I primi studi in Sud Africa non sono stati incoraggianti e analoghe preoccupazioni si sono generate poi in Gran Bretagna. E' noto a ogni studente di Biologia o Medicina che i virus tendono per definizione a mutare, dando origine a varianti "prevedibili" che, in prima approssimazione, non devono essere sempre origine di particolare preoccupazione. Tuttavia stanno emergendo segnali critici che potrebbero avere conseguenze sul significato protettivo dei vaccini.

Una particolare mutazione, chiamata D614G, è condivisa da almeno tre varianti note (Gran Bretagna, Sud Africa, Brasile). Questa variazione rende più facile la diffusione dei virus.

La variante inglese è conosciuta come B.1.1.7.: presenta una mutazione a livello del dominio di legame del recettore della spike. L'abbreviazione in sigla è N501Y (in sostanza l'asparagina N è sostituita da tirosina Y).

In Sud Africa è emersa la variante B.1.351. [a livello spike sono presenti altre mutazioni: K417N, E484K, N501Y]. Alcuni studi indicano che la E484K può avere azione sulla capacità neutralizzante di alcuni anticorpi.

In Brasile è emersa la variante di SARS-CoV-2 identificata come 20J/501Y1.V3) o P.1.

Questa variante, rilevata negli Stati Uniti alla fine di gennaio 2021, presenta 17 mutazioni uniche, di cui tre situate nel dominio di legame del recettore della proteina spike: K417T, E484K e N501Y.

Oltre alle tre varianti citate si aggiunge la variante nigeriana, delle quali non si ha precisa nozione su quando sia emersa. Perché compaiono le varianti?

Alcuni ricercatori hanno avanzato l'ipotesi che la B.1.1.7 possa aver avuto origine in soggetti con sistema immunitario compromesso, forse con infezione di lunga durata. In questa circostanza il virus avrebbe più tempo per "mutare" all'interno dell'organismo <sup>(16)</sup>.

## I BAMBINI E IL SARS-COV-2

Mentre nelle “classiche” influenze stagionali l’infezione si diffonde con maggiore facilità in età pediatrica, i dati acquisiti sul SARS-CoV-2 (almeno nei primi mesi della pandemia e prima della comparsa delle varianti) i bambini hanno nella gran parte dei casi un andamento asintomatico e clinicamente manifestano una minore gravità nei sintomi e nella storia naturale.

All’inizio del 2021 i decessi per COVID-19 in età al di sotto dei 20 aa sono stati nell’ordine di poche unità. Non è chiaro il motivo per il quale la risposta immunitaria dei bambini li renda in qualche modo più “forti” nel corso dell’infezione.

Sono state proposte varie interpretazioni, ma in buona sostanza nessuna spiegazione definitiva (tra i fattori che possono proteggere i bambini vanno considerati alcune differenze nell’immunità innata e adattativa, una minore intensità nell’esposizione al virus e forse una protezione correlabile alle vaccinazioni che vengono usualmente praticate per la protezione in età pediatrica).

## QUANTO DURA LA RISPOSTA DELL’IMMUNITÀ?

Non è facile rispondere a queste domande. Su singoli pazienti alcune osservazioni sembrano interessanti, ma sulla ricaduta a distanza e su grandi numeri di contagiati possono essere soltanto effettuati modelli matematici.

In generale, dopo l’inizio della pandemia, calcolando il tempo in mesi, esistono prove che pazienti con pregresso COVID-19 possono reinfezzarsi <sup>(17)</sup>.

La prima segnalazione è stata documentata a Hong Kong, in una persona che a distanza di 142 giorni dalla prima infezione, è stata reinfezzata da un ceppo di virus diverso da quello che aveva innescato la prima infezione.

La possibilità che chi ha contratto l’infezione durante la prima ondata possa reinfezzarsi con una variante è senz’altro un argomento critico, che coinvolge la risposta immunitaria nella storia “naturale” dell’infezione e il potenziale indebolimento difensivo che si propone di ottenere con i vaccini.

Del resto i vaccini non sono tutti eguali e questo rende più arduo avere un quadro, almeno a breve termine, sull’efficacia della risposta e sulla sicurezza a medio-lungo termine.

Esiste il SinoVac che si basa su inattivazione chimica del virus, conservando le proteine (efficacia attorno al 50%) e il Sinopharm, inattivato con betapropiolattone, ma in grado di fornire una risposta più valida (circa 80%).

Un’altra tecnologia riguarda il Novavax strutturato con nanoparticelle che si agganciano alle proteine dello spike (efficacia dell’89% verso i ceppi US/UK).

Il noto Sputnik si basa su dsDNA che codifica per le proteine dello spike: il DNA è protetto in un adenovirus (una volta entrato nella cellula umana produce le proteine che stimoleranno la risposta immunitaria: fino al 91% in ceppi US/UK).

Il vaccino della Johnson&Johnson si basa sullo stesso principio (Adenovirus Ad26): copertura del 72% e del 57% verso il ceppo B1.351.

Il vaccino Oxford/Astrazeneca utilizza anch’esso il sistema con Adenovirus, mentre il più noto BioNTech/Pfizer utilizza mRNA (che viene veicolato da nanoparticelle lipidiche). Le particelle entrano in una cellula e mRNA comincia a sintetizzare le spike (efficacia 95% in US/UK).

Con lo stesso criterio funziona Moderna (efficacia del 94,1%).

Le tecnologie che hanno cambiato l’approccio alla preparazione del vaccino sono sostanzialmente due: i vaccini basati sugli acidi nucleici (DNA o RNA), con i quali viene fatto penetrare nelle cellule umane il materiale genetico della proteina spike e i vaccini a vettore virale (viene usato un virus innocuo, per esempio un certo tipo di adenovirus, che viene bloccato nella sua capacità di replicazione): nel virus reso innocuo viene inserito il codice genetico delle proteine del virus contro il quale si vuole stimolare l’immunità.

Mentre questo testo è in composizione in tutta Europa la pandemia sta assumendo un ulteriore cambiamento e vengono segnalate varianti che in

forma e modo variabili potrebbero essere in grado di superare e/o evitare la risposta immunitaria.

I quesiti sono molti, vecchi e nuovi e altri nasceranno nel corso del tempo.

Il diffondersi di una vaccinazione di massa consentirà di rispondere non solo ai dubbi sul reale ruolo protettivo dei vaccini, ma alla sicurezza nelle diverse condizioni della vita (malati immunodepressi, bambini, pazienti oncologici, donne in gravidanza).

Riuscirà la vaccinazione anti SARS-CoV-2 a prevenire la trasmissione del virus? Il vaccino sarà in grado di rendere meno clinicamente gravi le diverse espressioni cliniche del COVID-19?

## LONG COVID

Il termine long COVID è stato introdotto circa un anno fa, nel maggio 2020. E' una buona sintesi che riassume un concetto fondamentale: COVID-19 è una malattia multiorgano e può avere effetti prolungati nel tempo.

Forse può essere corretto affermare che è una malattia di "sistema".

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.

E' interessante notare che il long COVID si manifesta sia in soggetti che hanno sofferto un'azione 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.

E' proprio questa fluttuazione che fa ritenere implicato il sistema immunitario nel corso di un periodo che potremmo, per semplicità, definire di assestamento. <sup>(18) (19) (20)</sup>

## PUNTI DA PONDERARE

Torniamo ai sistemi e utilizziamo una citazione di Erwin Schrödinger, tra i più grandi fisici del XX secolo: *"Noi percepiamo chiaramente che soltanto adesso incominciamo a raccogliere materiale attendibile per saldare insieme, in un unico complesso, la somma di tutte le nostre conoscenze; ma, d'altro lato, è diventato quasi impossibile per una sola mente il dominare più di un piccolo settore specializzato in tutto ciò. Io non vedo altra via di uscita da questo dilemma (a meno di non rinunciare per sempre al nostro scopo) all'infuori di quella che qualcuno di noi si avventuri a tentare una sintesi di fatti e teorie, pur con una conoscenza di seconda mano e incompleta di alcune di esse, e correre il rischio di farsi ridere dietro".*

Non c'è dubbio che il correre di AI (intelligenza artificiale) e il moltiplicarsi delle tecnologie abbiano fornito nel corso degli ultimi anni strumenti adeguati, anche se ancora imperfetti, per comprendere gli aspetti più rilevanti della risposta immunitaria.

Molti lavori pubblicati nel corso del 2020 e all'inizio del 2021 sono stati scritti da fisici e matematici. Sono lavori pregevoli che hanno aiutato all'elaborazione di modelli previsionali, soprattutto in campo epidemiologico/descrittivo.

Tuttavia, malgrado il percorso fatto, siamo ancora nella condizione di rincorrere gli "eventi" <sup>(21) (22)</sup>.

E' stato affermato da qualcuno che il XX secolo, in Biologia, è stato dominato dai progressi dell'Immunologia e che il XXI secolo si estenderà sul controllo dei sistemi neurali e dell'interazione tra intelligenza umana e artificiale.

Forse l'arrivo di un SARS-CoV-2 ha avuto il pregio di ridimensionare ancora una volta le nostre capacità previsionali.

E allora è utile immaginare la nostra specie immersa in una grande nuvola che avvolge il pianeta, nuvola di virus (cioè di informazioni) che evolvono con l'astuzia del genio epidemico degli antichi cercando la propria strada nel confronto con il sistema immunitario nostro e delle altre specie.

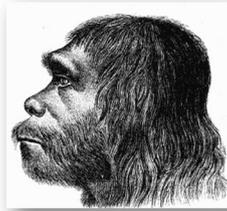
Su Nature Microbiology  
| VOL 4 | JANUARY 2019 | 10–19 |  
www.nature.com/naturemicrobiology  
troviamo scritto:

*“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.”*

| Nature | Vol 587 | 26 November 2020

#### Article

### The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals



Hugo Zeberg<sup>1,2,3</sup> & Svante Pääbo<sup>1,2,3</sup>

A recent genetic association study<sup>1</sup> identified a gene cluster on chromosome 3 as a risk locus for respiratory failure after infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). A separate study (COVID-19 Host Genetics Initiative)<sup>2</sup> comprising 3,199 hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and control individuals showed that this cluster is the major genetic risk factor for severe symptoms after SARS-CoV-2 infection and hospitalization. Here we show that the risk is conferred by a genomic segment of around 50 kilobases in size that is inherited from Neanderthals and is carried by around 50% of people in south Asia and around 16% of people in Europe.

Il sistema immunitario non va in quarantena e aiuta ad evolvere la nostra specie, ricordandoci tuttavia che qualcuno ha lasciato una eredità non trascurabile nel nostro curriculum di bipedi contemporanei.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lighten J, Papadopoulos A, Ryan S, Mohammed RS et al. - Evolutionary genetics of immunological supertypes reveals two faces of the Red Queen. Nature communications | 8: 1294 | DOI: 10.1038/s41467-017-01183-2.
2. Didona B, Didona D, Luzi G - Immunodermatologia/La diagnosi a colpo d'occhio Ed. Aracne, 2019.
3. Luzi G - Semeiotica in Immunologia Clinica- cap. 36 [pp 461 – 473] / QR code 36.1 In Metodologia Medica e Chirurgica (a cura di G. E. Gerunda) – 2021 Ediz. Idelson-Gnocchi, Napoli.
4. definizione da “Wikipedia” / Enciclopedia Treccani on line.
5. Mandelbrot, B. B., The Fractal Geometry of Nature, W. H. Freeman & Co., 1983.
6. Fehr AR et al The conserved coronavirus macrodomain promotes virulence and suppresses the innate immune response during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection, mBio 7 (6) (2016) e01721-16.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382:727–33.
8. Yuan Huang, Xin-feng Xu, Wei Xu, Shu-wen I Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19 Acta Pharmacologica Sinica 2020; 41: 1141–1149]
9. Spellberg B, Nielsen BT, Casadevall A Antibodies, Immunity, and COVID-19 [invited commentary] - JAMA Internal Medicine Published online November 24, 2020.
10. Sina Schwarzkopf, Adalbert Krawczyk, Dietmar Knop, et al Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 27, No. 1: 122-129; January 2021.
11. Choe PG, et al. Antibody responses 8 months after asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection. Emerg Infect Dis. 2021 Mar https://doi.org/10.3201/eid2703.204543 .
12. Hurtley GR et al. Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence Science Immunol 2020;5(54):eabf8891 DOI: 10.1126/sciimmunol.abf8891.
13. Alba Grifoni, Daniela Weiskopf, et al Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals Cell 2020; 181: 1489–1501.
14. Celardo KI. et al. Biology The immune system view of the coronavirus SARS-C Biology Direct (2020) 15:30 Page 2 of 11 https://doi.org/10.1186/s13062-020-00283-2.
15. Callaway E Fast-spreading covid variant can elude immune response? Nature 2021; 589:500 -501 doi: https://doi.org/10.1038/d41586-021-00121-z.
16. Kai Kupferschmidt, U.K. variant puts spotlight on immunocompromised patients' role in the COVID-19 pandemic. Science, 23 dicembre 2020. https://www.doi. org/10.1126/science.abg2911.
17. Kelvin Kai-Wang To, Ivan Fan-Ngai Hung, et al., Covid-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing, Clinical Infectious Diseases, cial1275, https://doi.org/10.1093/cid/ cial1275.
18. Perego E, Callard F, Stras L , B et al. Why we need to keep using the patient made term “Long Covid”, The BMJ, 1° ottobre 2020. URL.
19. Lucas C, Wong P et al., Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19, in Nature, vol. 584, n. 7821, Springer Science and Business Media LLC, 27 luglio 2020, pp. 463–469, DOI:10.1038/s41586-020-2588-y, ISSN 0028-0836 (WC • ACNP).
20. Mahase E, Long covid could be four different syndromes, review suggests, in Bmj, vol. 371, ottobre 2020, pp. m3981, DOI:10.1136/bmj.m3981, PMID 33055076.
21. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol (2020). [6 Ottobre 2020] https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7 2020].
22. Kissler SM, et al. Projecting the transmission dynamics of SARS-Cov-2 through the postpandemic period Science 10.1126/5793 (2020).

Manuel Monti

# GLI ASPETTI CLINICI DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2

## ABSTRACT

Un'epidemia di polmonite causata da un nuovo coronavirus, denominato SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) è iniziata nel gennaio 2020 a Wuhan, in Cina.

Da allora, l'infezione si è rapidamente diffusa causando una pandemia, che ha colpito più di 2 milioni di persone in tutto il mondo.

La presentazione più tipica di COVID-19 è una sindrome respiratoria acuta i cui sintomi più comuni includono febbre, tosse e dispnea. Tuttavia, i sintomi gastrointestinali (GI), come diarrea e nausea / vomito, sono sempre più riportati nei pazienti affetti da COVID-19.

Comunque altri sintomi come brividi, perdita di appetito, mal di testa e dolori muscolari sono fortemente legati all'infezione.

Importante sottolineare che esistono studi che dimostrano variazioni nei sintomi con l'età.

In questo articolo approfondiremo i principali aspetti clinici dei pazienti affetti da SARS-CoV-2 e si discuterà di alcuni quadri sintomatologici atipici che stanno sempre di più emergendo con l'aumento dell'incidenza delle varianti a livello globale.

Una buona conoscenza di base dei principali sintomi di presentazione dell'infezione da SARS-CoV-2 è fondamentale per i medici appartenenti alle varie branche affinché sia possibile identificare i pazienti con sospetta infezione o rilevare precocemente cambiamenti repentini della situazione clinica in una patologia a così rapida evoluzione verso forme critiche.

## INTRODUZIONE

Alla fine di dicembre 2019, una nuova polmonite da coronavirus ha iniziato a diffondersi a Wuhan, in Cina.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha ufficialmente chiamato questa malattia coronavirus disease 2019 (COVID-19) l'11 febbraio 2020.

Allo stesso tempo, il Comitato internazionale per la tassonomia dei virus (ICTV) ha annunciato che il nuovo coronavirus è stato denominato SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

Dall'inizio dell'epidemia, il COVID-19 ha causato gravi danni e sfide a livello sanitario in tutto il mondo. Ad oggi, più di 115.000.000 di casi sono stati confermati in tutto il mondo e i decessi hanno superato i 2.500.000 casi. <sup>(1) (2)</sup>

L'infezione da COVID-19 inizialmente è stato suddiviso in quattro tipi: casi lievi, moderati, gravi e critici. <sup>(3)</sup>

Tuttavia, con l'epidemia globale di coronavirus, vi sono prove crescenti che molte infezioni da COVID-19 sono asintomatiche, ma possono trasmettere il virus ad altri. <sup>(4)</sup>

Il riconoscimento precoce di una persona infetta e l'interruzione della via di trasmissione sono punti chiave per controllare l'infezione pandemica.

Pertanto, è una grande sfida prevenire i contagi soprattutto dei pazienti asintomatici o con sintomi lievi che sono in grado di diffondere la malattia con maggiore facilità rispetto ai pazienti con sintomi severi che vengono ospedalizzati o comunque tenuti sotto stretta osservazione medica. (TAB.1)

TIPOLOGIA DI INFEZIONE	SINTOMATOLOGIA CLINICA	TEST
Asintomatica	Assenza di sintomi clinici	Test RT-PCR per COVID positivo
Lieve	Sintomi clinici lievi, come febbre, affaticamento, tosse, anoressia, malessere, dolori muscolari, mal di gola, dispnea, congestione nasale, mal di testa. Nessun reperto anormale di imaging del torace.	Test RT-PCR per COVID positivo
Moderata	Caratteristiche cliniche lievi o moderate. L'imaging del torace mostra lieve manifestazione di polmonite.	Test RT-PCR per COVID positivo
Severa	Sintomi di sospetta infezione respiratoria, più uno dei seguenti criteri: dispnea, FR $\geq$ 30 respiri / min; SO <sub>2</sub> a riposo $\leq$ 93%; PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> $\leq$ 300 mmHg. L'imaging del torace mostra progressione delle lesioni in maniera significativa (> 50%) entro 24-48 ore	Test RT-PCR per COVID positivo
Critici	Rapida progressione della malattia, associata ad uno o più dei seguenti criteri: insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione meccanica; Shock; insufficienza di altri organi che richiede un trattamento di monitoraggio in terapia intensiva.	Test RT-PCR per COVID positivo

TABELLA 1. CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE INFEZIONI DA COVID-19

## ASPETTI CLINICI

Fino all'80 % dei casi la malattia si presenta lieve o moderata .

Uno studio osservazionale su 1420 pazienti con malattia lieve o moderata ha indicato che i sintomi più comuni sono mal di testa (70,3%), perdita dell'olfatto (70,2%), ostruzione nasale (67,8%), tosse (63,2%), astenia (63,3%), mialgia (62,5%), rinorrea (60,1%), disfunzione gustativa (54,2%) e mal di gola (52,9%). La febbre è stata segnalata dal 45,4%. <sup>(5)</sup>

Nei pazienti ricoverati è possibile raccogliere il quadro sintomatologico di presentazione in tre gruppi: un gruppo che presenta principalmente sintomi respiratori con tosse, espettorato, dispnea e febbre; un gruppo che presenta sintomi muscoloscheletrici con mialgie, dolori articolari, mal di testa e affaticamento ed un gruppo con sintomi gastroenterici (dolore addominale, vomito e diarrea). <sup>(6)</sup>

La metà dei pazienti ammessi in Pronto Soccorso presenta inoltre disfunzioni olfattive e gustative e con la stessa frequenza è emersa una alterazione del gusto nella metà dei pazienti che venivano ricoverati. <sup>(7)</sup>

Le forme più gravi sono rappresentati dalla presenza di dispnea, frequenza respiratoria  $\geq$ 30 respiri al minuto, S<sub>O</sub>2  $\leq$ 93%, P/F <300 e / o la presenza di infiltrati polmonari (> 50% entro 24-48 ore) e le forme critiche (cioè la presenza di insufficienza respiratoria, shock settico e / o disfunzione multiorgano) sono

state riportate rispettivamente nel 14% e nel 5% dei casi. <sup>(8) (9)</sup>

Oltre alle sequele respiratorie, il COVID-19 grave è stato collegato a sequele cardiovascolari, come lesioni del miocardio, aritmie, cardiomiopatia e insufficienza cardiaca, danno renale acuto che spesso richiede una terapia sostitutiva renale, complicazioni neurologiche come encefalopatia e ictus ischemico acuto che vengono descritte in altri capitoli di questo quaderno.

L'infezione grave sembra essere associata a coagulopatia che si presenta come trombosi in vari organi e si ipotizza che la SARS-CoV-2 sia responsabile di lesioni alle cellule endoteliali dei vasi sanguigni (in particolare nei polmoni), causando l'innescò dell'infiammazione nei vari apparati. <sup>(10)</sup>

Dobbiamo comunque tenere in considerazione che le manifestazioni cliniche di molte condizioni variano con l'età e che gli anziani spesso non presentano i sintomi tipici delle malattie. <sup>(11)</sup>

Ciò può ritardare la diagnosi e peggiorare la prognosi in questa popolazione.

Uno studio italiano ha descritto l'incidenza dei principali sintomi correlati all'infezione da COVID 19 suddividendola per fasce d'età e ha anche evidenziato una diminuzione, statisticamente significativa del numero dei sintomi, al crescere dell'età.(FIG.1) <sup>(12)</sup>

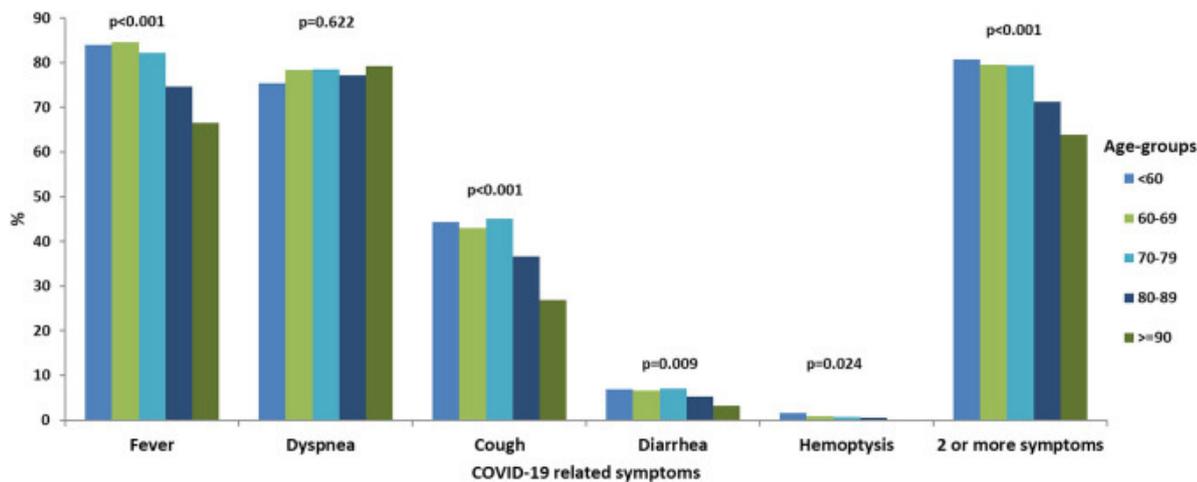


FIGURA 1. PREVALENZA DEI TIPICI SINTOMI CORRELATI A COVID-19 PER

Diversi studi hanno riportato la presenza di sintomi gastrointestinali in pazienti affetti da COVID-19.

Diarrea, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale sono descritti come i principali sintomi gastrointestinali nella maggior parte degli studi, sebbene in alcuni casi siano stati riportati anche altri sintomi gastrointestinali, come reflusso acido, sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, ematochezia, stipsi e melena. <sup>(13) (14)</sup>

Una importante meta-analisi che include 4.243 pazienti di 60 studi a livello globale ha rivelato che la prevalenza aggregata di tutti i sintomi gastrointestinali era più alta nei pazienti con malattia grave rispetto ai pazienti con malattia lieve (17,1% contro 11,8%) <sup>(15)</sup>.

Inoltre, uno studio multicentrico in Cina ha rilevato che i pazienti con diarrea avevano una sintomatologia respiratoria più severa rispetto ai pazienti senza diarrea (53% contro 19%) <sup>(14)</sup>

Confrontando l'infezione da SARS-CoV-2 con gli altri coronavirus, è importante ricordare come il 97% (65 su 67) dei pazienti con SARS è risultato positivo per SARS-CoV RNA nelle feci <sup>(16)</sup> e un terzo dei pazienti con MERS grave ha riportato sintomi gastrointestinali. <sup>(17)</sup>

Il meccanismo della diarrea nei pazienti con COVID-19 è ancora in gran parte sconosciuto. Studi sperimentali su altri virus hanno indicato che diversi fattori potrebbero portare a diarrea, comprese alterazioni del microbiota intestinale,

diarrea di tipo osmotico dovuta a malassorbimento o infiammazione secondaria a danno enterocitario, rilascio di proteine virulente o tossine e secrezione di liquido intestinale ed elettroliti mediante attivazione del sistema nervoso enterico. <sup>(18)</sup>

Studi retrospettivi hanno mostrato che i pazienti con diarrea hanno maggiori probabilità di risultare positivi per l'RNA virale nelle feci e, in uno studio (n = 59), la carica virale fecale è stata positivamente associata a diarrea (P = 0,06) <sup>(19) (20)</sup>

È inoltre importante sottolineare il riscontro di un aumento del livello della calprotectina, marker infiammatorio secreto dai neutrofilii infiltrati, in pazienti affetti da COVID-19 con diarrea, evidenziando il potenziale coinvolgimento dell'infiammazione. <sup>(21)</sup>

Inoltre, secondo uno studio sui topi, livelli eccessivi di fattori infiammatori causati dall'infezione polmonare dell'influenza potrebbero anche esacerbare i sintomi della diarrea attraverso cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale, inclusi una riduzione dei livelli dei batteri filamentosi segmentati e Lactobacillus e/o Lactococcus, nonché un aumento delle Enterobacteriaceae, indipendentemente dall'infezione intestinale diretta. <sup>(22)</sup>

Alla luce di ciò sono necessarie ulteriori studi per indicare il meccanismo patogenetico della diarrea nei pazienti affetti da COVID-19 e per determinare l'eventuale presenza di un danno enterocitario nell'intestino.

Recentemente sono stati descritti sintomi oculari nei pazienti affetti da COVID-19.

Infatti è proprio in questi ultimi mesi che è stato dimostrato come il COVID-19 sia in grado di influenzare il mondo dell'oftalmologia in molteplici modi. <sup>(23)</sup>

Iperemia, epifora, fotofobia e sensazioni di corpo estraneo sono stati i primi sintomi oculari risultati associati all'infezione da COVID-19 e si ipotizza essi siano dovuti alla presenza del virus SARS-CoV-2 nella superficie oculare. <sup>(24)</sup>

Sono stati riportati infatti risultati promettenti riguardo l'esistenza dell'acido nucleico del virus SARS-CoV-2 nella retina, nel vitreo e nell'umore acqueo nelle indagini post-mortem; tuttavia, l'esistenza del corpo completo di SARS-CoV-2 e la sua infettività nelle strutture oculari sono ancora sconosciute. <sup>(25)</sup>

Inoltre una correlazione importante tra infezione sistemica da SARS-CoV-2 e alterazioni oculari severe come uveite, corioretinite, occlusione vascolare retinica, microangiopatia retinica, neurite ottica, diplopia e paralisi dei nervi cranici è stata descritta in vari studi <sup>(26)</sup>.

Ad oggi però la letteratura disponibile non è stata in grado di descrivere questi risultati come direttamente correlati a malattia da COVID-19 o sviluppati a causa di complicanze sistemiche del COVID-19. <sup>(27)</sup>

Per tale motivo è consigliabile comunque considerare, anche in pazienti affetti da COVID-19, altri possibili fattori eziologici causa delle patologie oculari sovradescritte.

## ESAMI EMATOCHEMICI

Agli esami di laboratorio il reperto più frequente è la linfocitopenia (83%), mentre leucopenia e trombocitopenia si rilevano in un terzo circa dei casi. La prevalenza di elevati valori di proteina c-reattiva (PCT), VES, ferritina e procalcitonina (PCT), nei pazienti con COVID-19 è stata stimata pari al 63,6%.

In un recente studio è stata evidenziata una prevalenza di alanina aminotransferasi (ALT) elevata pari al 20,6% (IC 95%: 9,0-40,5) nei pazienti COVID

ricoverati, mentre un aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) si evidenziava nel 14,7% (IC 95%: 7,1-28,0). <sup>(28)</sup>

Inoltre nella metà dei pazienti è stato riscontrato un aumento del LDH, della Glicemia e della bilirubina totale.

La prevalenza di albumina ridotta e pre-albumina ridotta nei pazienti con COVID-19 è stata stimata essere rispettivamente del 54,7% (IC 95%: 38,1-70,2) e del 49,0% (IC 95%: 26,6-71,8) (SF 7).

Tutte queste alterazioni inoltre sono generalmente di entità lieve-moderata, ma l'entità delle alterazioni è tanto maggiore quanto più grave è il decorso. <sup>(28) (29)</sup>

## VARIANTI

Secondo il Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ci sono più varianti del coronavirus che circolano in tutto il mondo. <sup>(30)</sup>

Le varianti oggi maggiormente monitorate sono : <sup>(30) (31) (32)</sup>

- **Variante B.1.1.7.** È stato identificato per la prima volta nel Regno Unito in autunno.

Si è scoperto che si diffonde più rapidamente (e facilmente) rispetto ad altre varianti.

Può essere associato a un aumento del rischio di morte rispetto ad altre varianti, ma sono necessarie ulteriori ricerche per confermarlo. È stato rilevato negli Stati Uniti a dicembre.

- **Variante B.1.351.** È stato identificato per la prima volta in ottobre in Sud Africa e successivamente rilevato negli Stati Uniti a dicembre.

- **Variante P.1.** È stato identificato per la prima volta in viaggiatori brasiliani che sono stati testati in un aeroporto giapponese all'inizio di gennaio.

In un recentissimo studio inglese, dove la variante inglese risultava prevalente rispetto all'infezione classica, è emerso che suddividendo per fasce d'età la popolazione affetta da COVID-19 la presenza di brividi (in tutte le fasce d'età), mal di testa (nella fascia d'età 5-17 anni), perdita di appetito (18-54 e 55+ anni) e dolori muscolari (18-54 anni) ha un valore predittivo importante congiuntamente e positivamente alla positività della PCR insieme ai

classici quattro sintomi.( perdita o cambiamento dell'olfatto, perdita o cambiamento del senso del gusto, febbre , comparsa di tosse continua.<sup>(33)</sup>

Cio' comporta che l'utilizzo di modelli con sintomi stabilmente selezionati, anche nelle aree dove è prevalente una variante, ha il vantaggio di aumentare la resa dei test positivi e quindi, attraverso l'isolamento del paziente o l'ospedalizzazione, di ridurre il pool di infezioni nella comunità.

## CONCLUSIONI

Dall'inizio di gennaio 2020 è già stata generata una grande quantità di dati su COVID-19.

La sfida principale nella gestione di COVID-19 rimane il rintracciamento precoce dei pazienti asintomatici e paucisintomatici che possano permettere una riduzione del rischio di contagio anche all'interno delle strutture ospedaliere no COVID.

D'altro canto oggi l'identificazione precoce e la gestione dei casi gravi o ad alto rischio rimangono una battaglia quotidiana per molti medici.

L'obiettivo di conoscere piu' approfonditamente i sintomi, anche inusuali, che i pazienti possono presentare e i meccanismi fisiopatologici che ne sono causa è fondamentale per avere il giusto know how che ci permetta di garantire a tutta la popolazione cure appropriate e precoci e la sicurezza del rischio contagio.

## BIBLIOGRAFIA

1. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19) (2020) Situation Report-100 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
3. Tan L, Kang X, Ji X, et al. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study. *Med (N Y)*. 2020;1(1):128-138.e3.
4. Singh R, Kang A, Luo X, et al. COVID-19: Current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development. *FASEB J*. 2021;35(3):e21409.
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al; COVID-19 Task Force of YO-IFOS. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020 Sep;288(3):335-344.
6. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al; ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985.
7. Aziz M, Perisetti A, Lee-Smith WM, et al. Taste Changes (Dysgeusia) in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):1132-1133.
8. (Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323, 1239–1242 (2020).
9. Monti, M., Elia, M., Marchetti, R, e Paciullo, F. 2020. The impact of COVID19 on chronic obstructive pulmonary disease.pdf. *Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine*. 3, 2 (apr. 2020), 14-17.
10. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):389-391.
11. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, et al. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis*. 2013 Jul 24; 13(0):346.
12. B. Unim, L. Palmieri, C. Lo Noce et al. Prevalence of COVID-19-related symptoms by age group. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar 1 : 1–3.
13. Cholaneril, G. et al. High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: early experience from California. *Gastroenterology* 2020;159: 775–777.
14. Wan, Y. et al. Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 5, 534–535 (2020).
15. Cheung, K. S. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159: 81–95.
16. Peiris, J. S. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361, 1767–1772.
17. Arabi, Y. M. et al. Middle East respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2017; 376:584–594.
18. Guo M, Tao W, Flavell RA, Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb 15:1–15.
19. Díaz, L. A. et al. Symptom profiles and risk factors for hospitalization in patients with SARS-CoV-2 and COVID-19: a large cohort from South America. *Gastroenterology* 2020;159:1148–1150.
20. Cheung, K. S. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81–95.
21. Effenberger, M. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut* 2020;69: 1543–1544.
22. Wang, J. et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J. Exp. Med*. 2014;211, 2397–2410.
23. Gegúndez-Fernández JA, Llovet-Osuna F, Fernández-Vigo JI et al. Recommendations for ophthalmologic practice during the easing of COVID-19 control measures. *Acta Ophthalmol*. 2021 Jan 12
24. [Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A, et al. Ocular manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(1):103–112.
25. Casagrande M, Fitzek A, Spitzer MS et al (2021) Presence of SARS-CoV-2 RNA in the cornea of viremic patients with COVID-19. *JAMA ophthalmology*. 10.1001/jamaophthalmol.2020.6339.
26. Bertoli F, Veritti D, Danese C, et al. Ocular findings in COVID-19 patients: a review of direct manifestations and indirect effects on the eye. *J Ophthalmol*. 2020;2020:4827304.
27. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(5):721–725.
28. M. Karimian, A. Jamshidbeigi, G. Badfar, and M. Azami, "Laboratory findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a comprehensive systematic review and meta-analysis," *medRxiv*, p. 2020.06.07.20124602, Jan. 2020, doi: 10.1101/2020.06.07.20124602.
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Yet al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
30. Rambaut, A. L., N.; Pybus, O.; Barclay, W.; Barrett, J.; Carabelli, A.; Connor, T.; Peacock, T.; Robertson, D.; Volz, E.; on behalf of COVID-19 Genomics Consortium UK (CoG-UK); . Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. *Virological.org* 7 (2020). <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/56346>.
31. Tegally, H. et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv*, doi:10.1101/2020.12.21.20248640 (2020).
32. Candido, D. S. et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science* 369, 1255-1260.
33. Elliott J, Whitaker M, Bodinier B, et al. Symptom reporting in over 1 million people: community detection of Covid-19. *medRxiv* 2021.02.10.21251480; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.10.21251480>.

**Alessia Cabrini**

# LA SIEROLOGIA E GLI ANTICORPI NEUTRALIZZANTI COVID-19

## INTRODUZIONE

L'esame sierologico è una procedura diagnostica utilizzata per identificare la presenza di una risposta immunitaria contro un agente infettivo.

Coerente con questa definizione è l'origine di molti malintesi sull'uso dei test sierologici nell'ambito della diagnostica della malattia da SARS-CoV-2 (COVID-19).

Questo tipo di analisi non intende, né tantomeno deve sostituire l'identificazione dell'RNA virale per la diagnosi eziologica di COVID-19, ma è altresì utile per stabilire se gli individui siano stati infettati dal virus e/o abbiano sviluppato una risposta immunitaria contro il virus medesimo.

Il tampone nasofaringeo che permette di rilevare la presenza di materiale genetico virale, rimane l'unico esame per verificare se un individuo è stato infettato dal virus.

In sintesi, gli esami sierologici possono essere impiegati a scopo epidemiologico e di sorveglianza sanitaria, e consentono di identificare (mediante saggi qualitativi) o misurare (usando saggi quantitativi) nel sangue del soggetto diverse classi di immunoglobuline (IgA, IgM, IgG) prodotte dall'organismo contro il virus, al fine di stabilire se una persona sia stata infettata ed abbia quindi sviluppato anticorpi che, qualora fossero anche dotati di potenziale neutralizzante sul virus, potrebbero prevenire reinfezioni future; oppure indirizzare la campagna vaccinale contro SARS-CoV-2 in analogia ai protocolli vaccinali che ormai si utilizzano per una ampia serie di patologie infettive (morbillo, parotite, rosolia, epatite B, meningococco, ecc).

## LE IMMUNOGLOBULINE

Come per tutte le infezioni virali, anche nel caso da infezione da Coronavirus il sistema immunitario produce anticorpi diretti verso le proteine dell'involucro virale, parte fondamentale del sistema immunitario.

Alcuni di questi anticorpi, detti IgM (immunoglobuline M) sono prodotti nella fase iniziale dell'infezione e si ritrovano nel sangue a partire, in media, da 4 o 5 giorni dopo la comparsa dei sintomi, tendendo poi a scomparire nel giro di qualche settimana quando inizia la produzione di altri anticorpi, IgG che sono prodotti più tardivamente e si ritrovano nel sangue a partire, in media, da un paio di settimane dopo la comparsa dei sintomi (ma possono comparire anche prima) e permangono poi per molto tempo.

Le IgG rappresentano circa il 70-80% delle immunoglobuline del sangue e sono responsabili della protezione a lungo termine.

Ma altri anticorpi (IgA) che costituiscono circa il 15 % delle immunoglobuline totali nel sangue sono presenti anche nella saliva, nelle lacrime, nelle secrezioni gastriche e respiratorie e nel latte materno.

Ed è in tale contesto, che possono essere impiegati anche i cosiddetti test sierologici per individuare le immunoglobuline (IgM, IgG, IgA), prodotte dall'organismo contro alcune proteine dell'involucro virale del Coronavirus, considerati di supporto alla diagnosi.

Tali test implementati nei vari laboratori, seguendo le indicazioni dell'OMS del 19 marzo 2020, si basano sulla valutazione sierologica, ossia la ricerca degli anticorpi nei soggetti negativi al tampone, soprattutto anche per monitorare gli asintomatici, e

al fine di contribuire a prevenire la trasmissione del virus.

Due dei maggiori problemi non ancora risolti sono: stabilire se gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 possano essere considerati neutralizzanti, cioè efficaci per **neutralizzare** l'azione patogena del virus sull'organismo e la durata della loro persistenza (soprattutto nel sangue).

Dati incoraggianti sul primo aspetto sono emersi di recente, allorché si è potuto dimostrare che gli anticorpi umani anti-SARS-CoV-2 sembrerebbero diretti contro le proteine di superficie del virus, cioè quella capsula con la quale il microrganismo si “aggancia” alle cellule, e pertanto dovrebbero produrre un effetto neutralizzante contro il virus nella massima parte dei pazienti infettati, impedendo al virus l'entrata nelle cellule.

Per quanto concerne la persistenza degli anticorpi neutralizzanti in circolo, alcune informazioni possono essere traslate dalla precedente malattia da un diverso coronavirus denominata SARS, nella quale gli anticorpi neutralizzanti sono apparsi stabili per 16 mesi dopo l'infezione, riducendosi al 50-75% del valore iniziale dopo 4 anni e a meno del 10% dopo 6 anni.

La determinazione di questi anticorpi, può avvalersi di tecniche di laboratorio (metodi quantitativi, che ne misurano precisamente la concentrazione) o di metodiche definite “rapide”, basate per lo più su tecniche qualitative (risposta si/no)

## TEST SIEROLOGICI

In commercio esistono 2 tipologie di test sierologici :

**a. TEST QUANTITATIVI**, basati su tecniche di immunofluorescenza indiretta (IFA) e tecniche immunoenzimatiche (ELISA), entrambe finalizzate ad identificare la presenza in circolo di anticorpi (IgG, IgM, IgA) anti-SARS-CoV sfruttando determinanti antigenici ricombinanti o materiale virale isolato (Test di elezione per valutare Immunità e Screening).

**Principio del test:** l'antigene che è contenuto nel kit si lega alle immunoglobuline specifiche eventualmente presenti nel siero del paziente.

Dopo i lavaggi per eliminare le proteine che non hanno reagito, viene eseguita un'incubazione con un coniugato composto da anticorpi monoclonali IgA/IgM/IgG anti-umani coniugati con un rilevatore. L'avvenuto legame tra anticorpo del paziente e l'anticorpo anti-umano fa sì che la soluzione sviluppi un colore o una fluorescenza che verrà poi quantificato tramite lettura allo strumento.

**b. TEST QUALITATIVI**, definibili “rapidi” (Point of Care) con tempi di risposta di circa 15 minuti (test su card), in cui viene prelevata una goccia di sangue presa da un polpastrello (o di siero ottenuto da un prelievo ematico), e messa su una striscia reagente, dove se sono presenti gli anticorpi, compare una barretta colorata (come in un test di gravidanza).

In particolare per quanto concerne i test quantitativi per il dosaggio immunologico del SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, è possibile effettuare una tecnica diagnostica in chemiluminescenza (CLIA) che determina gli anticorpi specifici della classe IgG anti S1 e anti S2 in campioni di siero o plasma umano.

Il test è di ausilio nella diagnosi di infezione da COVID-19 e fornisce una indicazione della presenza di IgG neutralizzanti diretti contro il SARS-CoV-2.

Tuttavia la presenza di IgG non indica che il paziente non sia infetto o che possa essere re-infettato dal virus in futuro, nè è noto per quanto tempo le IgG rimarranno rilevabili.

I test **qualitativi rapidi** sono utilizzabili soprattutto in situazioni di reale emergenza al di fuori del laboratorio (POCT), ma non sono del tutto precisi rispetto ai test quantitativi eseguiti in laboratorio, poiché possono essere gravati da sensibilità e specificità variabile (in particolare per IgM), oltre ad essere in questo caso assolutamente “operatore-dipendente” nella loro interpretazione con una gestione incontrollata in un eventuale utilizzo extra-ospedaliero.

Questi test rapidi si sono rivelati non del tutto affidabili (cosiddetti “falsi negativi”).

Questo perché il classico periodo finestra che intercorre tra contagio e sierconversione è ampio

ed eterogeneo, e molti pazienti permangono sieronegativi anche nella fase acuta di malattia.

La diagnosi sierologica certa non può essere formulata prima che siano trascorsi 21 giorni dalla comparsa dei primi sintomi, ed in genere occorrono almeno 7 giorni per registrare un primo movimento anticorpale.

Pertanto, malgrado la sieroconversione rappresenti un valido ausilio all'iter diagnostico, l'assenza in circolo di anticorpi anti- SARS-CoV-2 non consente di escludere l'infezione fino ad almeno tre settimane dalla comparsa dei sintomi.

Quindi se il test è positivo, si è fatta diagnosi; ma se è negativo, c'è il rischio che si tratti di un falso negativo.

Al contrario, quando si intende indagare se un gruppo di persone è stato a contatto col virus e se possono aver sviluppato l'immunità, allora i test sierologici sono quelli d'elezione, es. aiutare a fare screening prioritari fra gruppi ad alto rischio, tra cui i lavoratori sanitari, o i fornitori di prodotti alimentari.

## UTILIZZO ED INTERPRETAZIONE APPROPRIATI DEI TEST SIEROLOGICI

La determinazione degli anticorpi è basata su tecniche qualitative (risposta si/no): il test sierologico può fornire un risultato positivo (reattivo, anticorpi rilevati) o negativo (non reattivo, anticorpi non rilevati) per la presenza o assenza di anticorpi diretti contro SARS-CoV-2.

Vari studi hanno stabilito che occorrono circa 1 o 2 settimane dall'insorgenza dei sintomi per produrre quantità rilevabili di anticorpi; dopo questo periodo di tempo è possibile che l'infettività del virus sia diminuita.

Inoltre, è possibile che l'avvenuta infezione fornisca una parziale immunità dal contrarre nuovamente l'infezione; tuttavia, questo fenomeno non è ancora chiaro.

Il **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**, ente di riferimento in ambito infettivologico con sede ad Atlanta negli Stati Uniti, ha pubblicato

delle Linee Guida provvisorie (temporanee) che sottolineano che il riscontro di un risultato positivo al test anticorpale non garantisce l'immunità dal contrarre una nuova infezione.

Sono necessari ulteriori dati prima di modificare qualsiasi raccomandazione di salute pubblica circa la distanza fisica e l'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale sulla base dei risultati dei test sierologici.

Inoltre, le linee guida sottolineano l'inappropriatezza di utilizzare i risultati dei test anticorpali per prendere decisioni circa l'ammissione delle persone nelle scuole o nei centri di aggregazione, o il rientro sul posto di lavoro.

Tuttavia, i test sierologici possono essere utilizzati nelle valutazioni epidemiologiche, per determinare la percentuale della popolazione che ha contratto l'infezione da COVID-19 e fornire informazioni circa le comunità che hanno registrato tassi di infezione più elevati.

In alcuni casi, i test sierologici possono essere utilizzati per la selezione dei pazienti convalescenti per la donazione di plasma, arruolabili nell'ambito dello studio nazionale "TSUNAMI" per valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia con il plasma ottenuto da pazienti convalescenti da COVID-19.

I test sierologici possono essere utilizzati come supporto alla diagnostica di laboratorio per i pazienti che si sono sottoposti al test RT-PCR in fasi avanzate della malattia (circa 9-14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi) e che sono risultati negativi.

In questi casi, il riscontro di un risultato positivo alla ricerca degli anticorpi contro SARS-CoV-2, contestualmente alla presenza di sintomi riconducibili all'infezione da COVID-19, può contribuire a confermare la diagnosi.

Il CDC raccomanda di utilizzare test sierologici caratterizzati da un'elevata specificità (capacità di identificare correttamente i soggetti sani) e sensibilità (capacità di identificare i soggetti infetti, rilevando la presenza di anticorpi).

Le linee guida raccomandano inoltre di sottoporre al test sierologico solo gli individui con elevata

probabilità di esposizione a COVID-19, anche quando si utilizzano test con sensibilità e specificità elevate; in questo modo, aumenta la probabilità che un risultato positivo sia un “vero positivo”.

Al contrario, sottoporre ad esame sierologico persone che vivono in (o che hanno visitato) aree del paese con un numero ridotto di casi di COVID-19 aumenta le probabilità di riscontrare risultati falsamente positivi, poiché la probabilità di identificare soggetti infetti è ridotta.

Nelle aree con bassa prevalenza del virus, un approccio appropriato potrebbe essere quello di utilizzare due test anticorpali; se il primo esame risulta positivo, è consigliabile eseguire un secondo test sierologico per confermare i risultati iniziali.

Ad esempio, i test eseguiti in postazioni **point of care** (POCT) non sono generalmente caratterizzati da un'accuratezza equiparabile all'esecuzione delle analisi in laboratorio; quindi un test POCT positivo può essere seguito da un secondo test anticorpale in laboratorio per confermare il risultato.

## TEST SIEROLOGICO AUTOMATIZZATO CHE IDENTIFICA IGG NEUTRALIZZANTI S1 / S2 IN PAZIENTI COVID-19 IN MODO SEMIQUANTITATIVO

Il test LIAISON SARS-CoV-2 S1 / S2 IgG è stato progettato per misurare gli anticorpi IgG contro le proteine S1 / S2 native nel siero o plasma di soggetti e pazienti esposti a SARS-CoV-2 in un test di chemiluminescenza automatizzato standardizzato.

Le prestazioni cliniche e analitiche del test sono state convalidate in uno studio osservazionale utilizzando campioni residui (1.500) con una diagnosi COVID-19 positiva o negativa.

Il test LIAISON SARS-CoV-2 S1 / S2 IgG si è dimostrato altamente selettivo e specifico e ha offerto misure semi quantitative dei livelli sierici o plasmatici di IgG anti-S1 / S2 con attività neutralizzante.

Le sensibilità diagnostiche del test erano del 91,3% e del 95,7% a 5 o 15 giorni da diagnosi, rispettivamente, e del 100% se valutata rispetto a un test neutralizzante.

La specificità del dosaggio variava tra il 97% e il 98,5 %. L'imprecisione media del dosaggio era un coefficiente di variazione del 5%.

Il test LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG consente di eseguire test sierologici di laboratorio efficienti, sensibili, specifici e precisi, con la capacità di testare grandi quantità di campioni al giorno; i risultati semiquantitativi forniti dal test si associano anche alla presenza di anticorpi neutralizzanti e possono fornire uno strumento utile per lo screening su larga scala di plasma in fase di convalescenza per un uso terapeutico sicuro ; in particolare si prevede che il test possa essere utilizzato negli studi epidemiologici che caratterizzano i dati demografici della diffusione virale e l'efficacia di misure di contenimento dirette verso SARS-CoV-2 a livello locale, nazionale internazionale e per valutare l'efficacia del vaccino negli studi clinici.

## CONCLUSIONI

L'allarme generato dalla pandemia del Coronavirus ha spinto inizialmente i laboratori clinici a dare risposte rapide nell'ambito della diagnostica molecolare; ma si poneva anche la necessità di avere test immunodiagnostici per condurre indagini epidemiologiche a stabilire la percentuale della popolazione esposta al virus in assenza di una diagnosi eseguita con i test molecolari su tampone.

I test sierologici, opportunamente validati, sono dunque preziosi a fini epidemiologici, consentendo di capire quale parte della popolazione ha sviluppato un'immunità contro il coronavirus.

Sono invece inutili per far diagnosi di infezione in atto, perché per loro stessa natura sono ‘ciechi’ nella prima settimana dall'infezione, quella in cui il paziente non ha ancora cominciato a produrre anticorpi, ma può diffondere attivamente il virus tra le persone che lo circondano.

Diversamente, come attualmente anche l'OMS raccomanda, per il loro uso nell'attività diagnostica d'infezione in atto da SARS-CoV-2, necessitano di ulteriori evidenze sulle loro performance e utilità operativa.

A seconda dei kit, il modello più completo ed esaustivo indica se abbiamo incontrato il SARS-CoV-2 recentemente con la rilevazione della presenza (positività) delle IgM e anche se lo abbiamo incontrato in passato, con la presenza delle IgG.

La presenza di IgM isolate indica la presenza di infezione iniziale mentre quella di IgG indica una infezione in corso (in caso di contemporanea positività del tampone) o pregressa e presumibilmente asintomatica, se il tampone è negativo e la persona che ha IgG in circolo non ha avuto sintomi.

In Italia in caso di positività del sierologico, è obbligatorio recarsi a fare il tampone per escludere che l'infezione sia ancora pericolosa e il soggetto sia ancora contagioso.

## BIBLIOGRAFIA

- Steve Eder, Megan Twohey and Apoorva Mandavilli. Antibody Test, Seen as Key to Reopening Country, Does Not Yet Deliver. The New York Times. Available online at <https://www.nytimes.com/2020/04/19/us/coronavirus-antibody-tests.html>. Published April 19, 2020. Updated May 7, 2020. Accessed June 4, 2020.
- Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Available online at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>. Page last reviewed May 23, 2020. Accessed June 3, 2020.
- Anand Shah and Jeff Shuren. Insight into FDA's Revised Policy on Antibody Tests: Prioritizing Access and Accuracy. Food and Drug Administration. Available online at <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/insight-fdas-revised-policy-antibody-tests-prioritizing-access-and-accuracy>. Published May 4, 2020. Accessed June 3, 2020.
- Transcript. Clinical Laboratory COVID-19 Response Call, June 1, 2020. U.S. Centers for Disease Control. Available online at [https://www.cdc.gov/safelabs/docs/covid-19-response-calls/06\\_01\\_2020\\_transcript.pdf](https://www.cdc.gov/safelabs/docs/covid-19-response-calls/06_01_2020_transcript.pdf). Accessed June 8, 2020.
- <https://labtestsonline.it/news/nuove-linee-guida-i-test-sierologici-sars-cov-2-covid-19>
- Reusken CB, Broberg EK, Haagmans B, Meijer A, Corman VM, Papa A, Charrel R, Drosten C, Koopmans M, Leitmeyer K, on behalf of EVDLabNet and ERLI-Net. 2020. Laboratory readiness and response for novel coronavirus (2019-nCoV) in expert laboratories in 30 EU/EEA countries, January 2020. Eurosurveillance 25:2000082. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000082>.
- Al-Tawfiq JA, Auwaerter PG. 2019. Healthcare-associated infections: the hallmark of Middle East respiratory syndrome coronavirus with review of the literature. J Hosp Infect 101:20–29. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.05.021>.
- Dong E, Du H, Gardner L. 2020. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis 20:533–534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).

Angelo L'Erario

Luca L'Erario

# INDAGINI DI LABORATORIO PER SARS-COV-2: FOCUS-ON SUI TEST IN USO

## INTRODUZIONE E SCOPO DELL'ARTICOLO

Questo articolo si prefigge di chiarire le indicazioni per la diagnostica di laboratorio del virus SARS-CoV-2 e i criteri di scelta dei test attualmente a disposizione nei diversi contesti ai fini di una ottimizzazione e razionalità di utilizzo delle risorse.

Le indicazioni riportate in questo documento sono in linea con le indicazioni riportate dalla World Health Organization (WHO) per i profili dei prodotti per diagnostica che hanno come target COVID-19 così come riportati nel documento *"Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic v.1.0"* del 28 settembre 2020 che descrivono le caratteristiche principali dei test per SARS-CoV-2, ma che sottolineano anche la necessità che essi soddisfino non solo i criteri di specificità e sensibilità, ma anche caratteristiche di test rapido che ne favorisca l'uso in determinati contesti.

Lo *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* riconosce 5 obiettivi per il testing:

- controllare la trasmissione;
- monitorare l'incidenza, l'andamento e valutare la gravità nel tempo;
- mitigare l'impatto del COVID-19 nelle strutture sanitarie e socio-assistenziali;
- rilevare cluster o focolai in contesti specifici;
- prevenire la (re)introduzione nelle aree che hanno raggiunto un controllo sostenuto del virus.

Questo documento rappresenta uno degli strumenti della strategia di testing che andrebbe implementata per quanto possibile e organizzata in modo omogeneo sul territorio nazionale <sup>(1) (2)</sup>.

## IL VIRUS

SARS-CoV-2 è un RNA-virus a singolo filamento a senso positivo con un rivestimento. Il virione ha approssimativamente un diametro di 50 - 200 nm. Presenta quattro proteine strutturali, conosciute rispettivamente con il nome di Spike (S), Envelope (E), proteina di membrana (M) ed il nucleo capsidico proteico (N); la proteina N contiene il genoma dell'RNA, mentre le proteine S, E ed M insieme creano l'involucro esterno virale. (FIGURA 2)

Il periodo di incubazione del COVID-19 è tipicamente dai 2-14 giorni. Le persone infette dal virus possono essere asintomatiche o sviluppare sintomi respiratori comuni, incluso febbre, tosse ed affaticamento (altri sintomi possono includere dolori muscolari, diarrea, mal di gola, perdita dell'olfatto e del gusto e dolori addominali).

I pazienti più gravi possono arrivare fino alla sindrome da distress respiratorio acuta (ARDS), shock settico, danno alveolare diffuso (DAD) e morte.

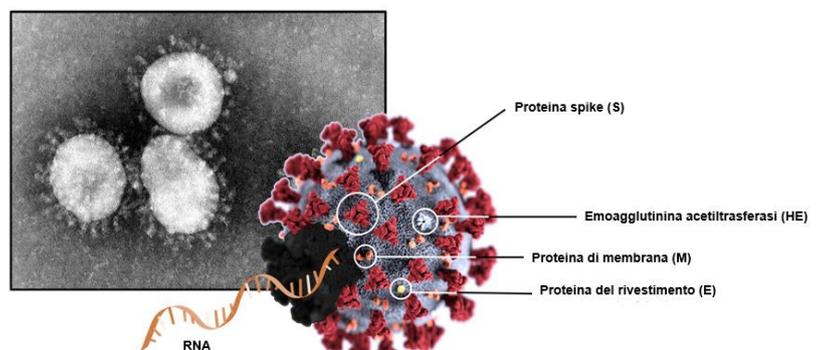


FIGURA 2. STRUTTURA DEL VIRUS

## I TEST IN USO

La Commissione Europea ha pubblicato un documento sui dati disponibili per test IVD commerciali marcati CE che includono sensibilità e specificità analitica, sensibilità e specificità clinica, e sta raccogliendo, in una banca dati consultabile, i dati del produttore dei test IVD commerciali marcati CE e rivedendo i test sviluppati in laboratorio internamente con i dati sulle prestazioni in pubblicazioni scientifiche. Queste liste sono in continuo aggiornamento.

Attualmente i test possono essere suddivisi in tre grandi gruppi: tampone molecolare, tampone antigenico rapido, test sierologici <sup>(3) (4)</sup>.

### COME DIAGNOSTICARE IL COVID-19



#### • TEST MOLECOLARE

È il cosiddetto “tampone”, il test attualmente più affidabile, quello che oggi viene utilizzato per la diagnosi di infezione da coronavirus.

Viene prelevato con un lungo bastoncino simile ad un cotton-fioc un campione delle vie respiratorie del paziente, preferibilmente dalla mucosa nasofaringea o, laddove possibile (in ospedale), si usa espettorato o broncolavaggio o broncoaspirato.

Questo campione viene quindi analizzato attraverso metodi molecolari di real-time RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) per l'amplificazione dei geni virali maggiormente espressi durante l'infezione.

L'analisi può essere effettuata solo in laboratori altamente specializzati e formalmente individuati dalle autorità sanitarie, e richiede in media dalle due alle sei ore dal momento in cui il campione viene avviato alla processazione in laboratorio <sup>(3) (4) (5)</sup>.

#### • TEST ANTIGENICO

Questa tipologia di test è basata sulla ricerca, nei campioni respiratori del paziente, delle proteine virali (antigeni).

Le modalità di raccolta del campione sono del tutto analoghe a quelle dei test molecolari (tampone nasofaringeo), i tempi di risposta sono molto brevi (circa 15 minuti), ma la sensibilità e specificità di questo test sono inferiori a quelle del test molecolare, quindi le diagnosi di positività ottenute con questo test devono essere confermate da un secondo tampone molecolare.

Questo “tampone rapido”, è stato recentemente introdotto per le situazioni, per esempio nello screening dei passeggeri negli aeroporti, dove è importante avere una risposta in tempi rapidi.

I test antigenici esistono in versione POCT (cioè si possono effettuare al sito del prelievo), e in versione “da laboratorio” (cioè richiedono attrezzature di laboratorio) <sup>(3) (4) (5)</sup>.

### • TEST SIEROLOGICO CLASSICO

Mentre il “tampono”, sia esso molecolare o rapido, individua nelle secrezioni respiratorie del paziente il virus o le sue proteine, il test sierologico (o immunologico) rileva la presenza nel sangue degli anticorpi specifici che il sistema immunitario produce in risposta all’infezione, la loro tipologia (IgG, IgM, IgA), ed eventualmente la loro quantità.

Questo test, denominato anche ELISA o CLIA o IFA a secondo della tecnologia utilizzata, richiede un prelievo di sangue venoso, e viene effettuato presso laboratori specializzati <sup>(3) (4) (5)</sup>.

### • TEST SIEROLOGICO RAPIDO

I test sierologici rapidi si basano sullo stesso principio di quelli classici, ma sono semplificati e forniscono risposte solo di tipo qualitativo, dicono cioè soltanto se nell’organismo sono presenti gli anticorpi specifici per il virus.

Questi test sono di semplice esecuzione, hanno tempi medi di risposta di circa 15 minuti e possono essere effettuati anche al di fuori dei laboratori: sul dispositivo di rilevazione viene depositata una goccia di sangue ottenuta con un pungidito, e la presenza di anticorpi viene visualizzata mediante la comparsa sul dispositivo di una banda colorata o di un segnale fluorescente letto con uno strumentino portatile.

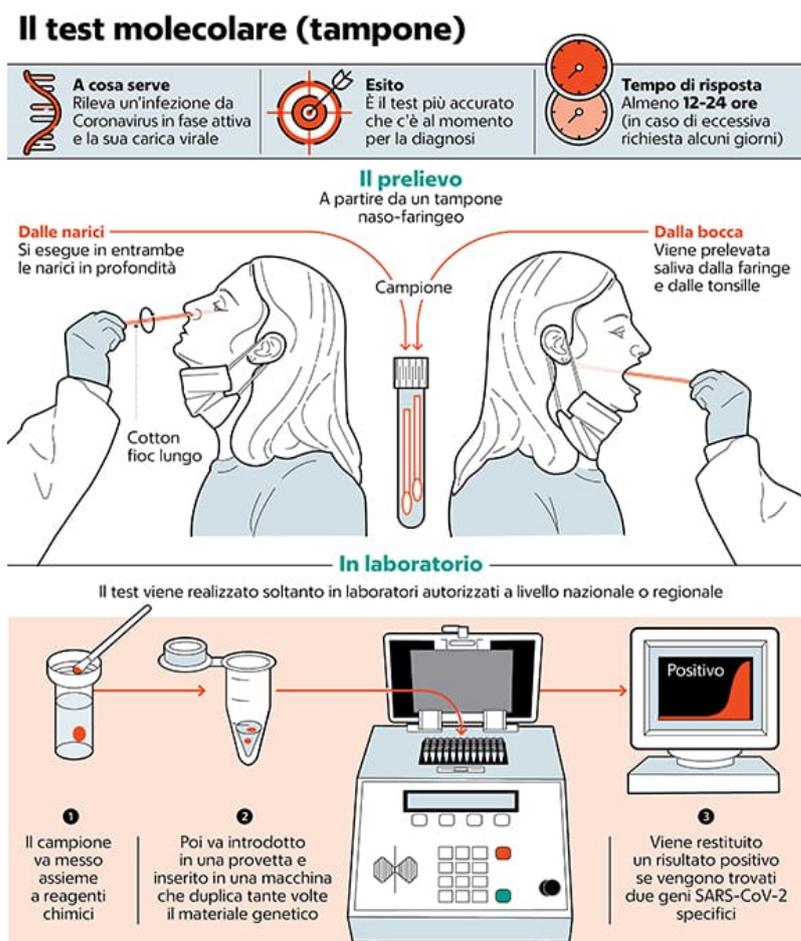
L’affidabilità di questo tipo di test è tuttavia molto variabile, e l’Organizzazione Mondiale della Sanità attualmente non raccomanda l’utilizzo di questo tipo di test per la rilevazione di anticorpi nell’assistenza ai pazienti <sup>(3) (4) (5)</sup>.

## TEST MOLECOLARE MEDIANTE TAMPONE

Si tratta di una indagine molecolare reverse transcription (RT) - Real Time PCR per la rilevazione del genoma (RNA) del virus SARS-CoV-2 nel campione biologico.

Questa metodica 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 RT-Real Time PCR, seppur con indicazioni qualitative così come descritti e suggeriti dagli organi internazionali di riferimento, permettono di ottenere una curva di amplificazione il cui Cycle Threshold o ciclo soglia (CT) è inversamente proporzionale alla quantità del bersaglio genico come stampo iniziale presente nel campione.



Quindi, in base a questo principio, maggiore è il numero delle “molecole stampo” presenti all’inizio della reazione e minore sarà il numero di cicli necessari per raggiungere un determinato valore di CT.

Viceversa, un alto valore di CT, ottenuto dopo numerosi cicli di amplificazione, indica una bassa quantità di

target genico iniziale e quindi di genoma virale.

La RT-Real Time PCR è il “gold standard” per la diagnosi di COVID-19. La rilevazione dell’RNA virale di SARS-CoV-2 eseguita in laboratorio da campioni clinici (in genere tamponi nasofaringei o orofaringei) ad oggi rimane il saggio di riferimento internazionale per sensibilità e specificità ed è in grado di rilevare il patogeno anche a bassa carica virale in soggetti sintomatici, pre-sintomatici o asintomatici.

Per la complessità della metodica, la rilevazione di SARS-CoV-2 viene eseguita esclusivamente in laboratori specializzati con operatori esperti .

Il risultato può essere ottenuto in un minimo di 3-5 ore ma situazioni organizzative e logistiche possono richiedere anche 1-2 giorni. È necessario ricordare che ai fini della segnalazione dei casi nel sistema della sorveglianza integrata COVID-19, coordinata da ISS, vengono considerati solo i risultati positivi ottenuti tramite RT-Real Time PCR dai laboratori di riferimento regionali o dai laboratori identificati/autorizzati da questi (<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza>).

Si aggiunge la possibilità di effettuare l’analisi dei test molecolari senza effettuare l’estrazione e la purificazione dell’RNA dal campione biologico, ma di utilizzare la tecnica della inattivazione al calore (95°C/98°C) (“a crudo”).

Ciò permette di semplificare, massimizzare e velocizzare il primo step dell’analisi stessa, specialmente in condizioni di forte pressione sui laboratori dovuti all’aumentare dei tamponi da processare. Il rischio di perdita di sensibilità può considerarsi minimo e presente solo ad alti numeri di cicli di amplificazione della PCR, come riportato da lavori scientifici internazionali <sup>(6) (7)</sup>.

Tuttavia, la sensibilità risulta essere superiore al test antigenico.

## TEST ANTIGENICO RAPIDO

Negli ultimi mesi, sono stati sviluppati nuovi tipi di test che promettono di offrire risultati più rapidamente (30-60 minuti), con minor costo e senza la necessità di personale specializzato.

Questi sono i test antigenici rapidi, strumenti potenzialmente utili soprattutto per le indagini di screening. Analogamente ai test molecolari, i saggi antigenici sono di tipo diretto, ossia valutano direttamente la presenza del virus nel campione clinico, a differenza dei test sierologici che sono di tipo indiretto, cioè rilevano la presenza di anticorpi specifici che indicano una infezione pregressa o in atto.

A differenza dei test molecolari, però, i test antigenici rilevano la presenza del virus non tramite il suo acido nucleico ma tramite le sue proteine (antigeni). Questi test contengono come substrato anticorpi specifici in grado di legarsi agli antigeni virali di SARS-CoV-2 ed il risultato della reazione antigene-anticorpo può essere direttamente visibile a occhio nudo o letto mediante una semplice apparecchiatura al “point of care” senza la necessità di essere effettuato in un laboratorio.

Negli Stati Uniti 3 test antigenici rapidi sono stati autorizzati da FDA. In Europa, numerosi test hanno già ottenuto il marchio CE e diverse aziende di diagnostica stanno lavorando per ottenere l’approvazione normativa idonea per essere immessi sul mercato con un sufficiente grado di affidabilità.

I test antigenici sono di tipo qualitativo (sì/no) 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.

Il test può risultare negativo se la concentrazione degli antigeni è inferiore al limite di rilevamento del test (es. se il prelievo è stato eseguito troppo precocemente rispetto all’ipotetico momento di esposizione) o se il campione è stato prelevato, trasportato o conservato impropriamente.

Per questo, i produttori di tali kit evidenziano che un risultato negativo del test non esclude la possibilità

di un'infezione da SARS-CoV-2 e la negatività del campione, a fronte di forte sospetto di COVID-19, dovrebbe essere confermata mediante test molecolare.

I test molecolari sembrano avere una maggiore sensibilità prima della comparsa dei sintomi, mentre nella fase iniziale immediatamente successiva all'inizio dell'infezione i test rapidi antigenici e quelli molecolari hanno una sensibilità simile, rendendo utile l'uso anche dei primi.

Inoltre, il test rapido antigenico può essere utilizzato per l'identificazione dei contatti asintomatici dei casi, anche se questo tipo di test non è specificamente autorizzato per questa destinazione d'uso, poiché è stato dimostrato che i casi asintomatici hanno cariche virali simili ai casi sintomatici <sup>(8) (9) (10)</sup>.

#### • TEST ANTIGENICO LATERAL FLOW (IMMUNOCROMATOGRAFIA SU CARD) CON LETTURA VISIVA

Questo test immunocromatografico è ottico e serve per il rilevamento rapido e qualitativo dell'antigene della proteina nucleocapside da SARS-CoV-2 in tamponi nasali o faringei umani o tampone nasofaringeo in vitro. Esso si basa sulla tecnologia di immunoassay (dosaggio immunologico).

Ogni test è composto da una banda di rilevazione dell'anticorpo monoclonale coronavirus anti-SARS (linea T) e da un anticorpo policlonale IgG di ratto anti-uomo sulla banda di controllo della qualità (linea C).

Una volta prelevato il campione e inserito nel pozzetto, questo reagisce con gli anticorpi sopra citati per formare un complesso.

La miscela viene assorbita, risale attraverso la membrana per azione capillare e interagisce con l'anticorpo monoclonale anti-SARS coronavirus di cui è rivestita la banda di rilevamento. Se il campione contiene l'antigene SARS-CoV-2, la banda di rilevamento apparirà di colore violaceo-rosso che indica positività. In caso contrario, il risultato del test sarà negativo.

La cassetta del test contiene anche una banda di controllo qualità: C che apparirà di colore violaceo-rosso per tutti i test validi.

Se la banda di controllo qualità C non viene visualizzata, il risultato del test non può considerarsi valido anche se dovesse visualizzarsi la banda. (FIGURA 5.A) <sup>(8) (9) (10)</sup>.

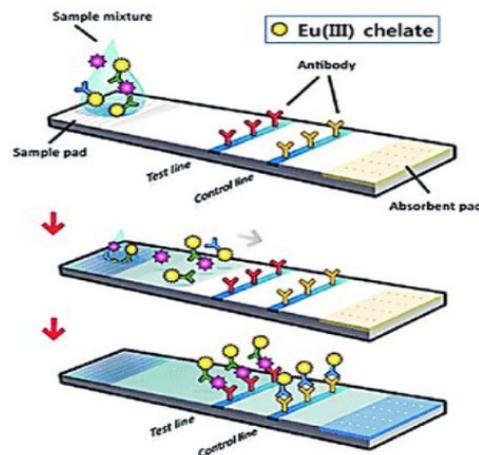


FIGURA 5.A. RAPPRESENTAZIONE DEL TEST RAPIDO

#### • TEST ANTIGENICO LATERAL FLOW (IMMUNOCROMATOGRAFIA SU CARD) CON LETTORE A IMMUNOFLUORESCENZA INDIRETTA (IFA)

È un test automatico in immunofluorescenza (IFA) per la determinazione semi-quantitativa del virus.

Il test si basa sulla metodica dell'immunodosaggio "a sandwich"; gli anticorpi rivelatori contenuti nel buffer si legano agli antigeni presenti nel campione formando complessi antigene-anticorpo che migrano sulla matrice di nitrocellulosa venendo catturati dagli altri anticorpi immobilizzati sulla striscia analitica.

Più sono gli antigeni presenti nel campione, maggiore sarà il numero di complessi antigene-anticorpo che si verranno a formare con conseguente aumento dell'intensità del segnale di fluorescenza, emesso dagli anticorpi rivelatori, che viene, quindi, elaborato dallo strumento utilizzato per l'esecuzione del test per determinare la concentrazione di antigene del virus SARS-CoV-2.

Il segnale viene, quindi, interpretato dall'analizzatore che visualizza poi il risultato "Positivo"/"Negativo" relativo al campione. (FIGURA 5.B) <sup>(8) (9) (10)</sup>

Il test antigenico rappresenta un utile ausilio nella gestione e nel monitoraggio dell'infezione da SARS-CoV-2 in quanto il risultato positivo dipende da carica virale elevata. Se una persona ha una bassa

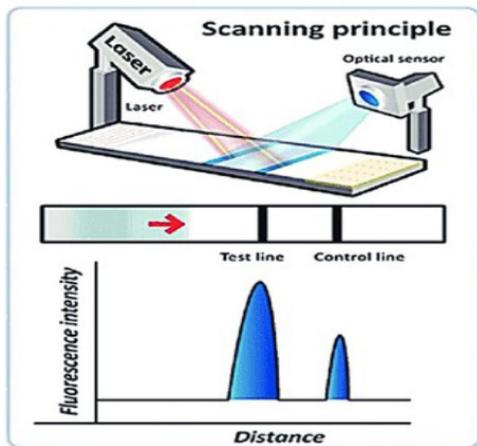


FIGURA 5.B. STRUMENTAZIONE PER DOSAGGIO SEMIQUANTITATIVO IFA

quantità di virus, nel proprio corpo, il test potrebbe dare un risultato falso negativo non escludendo quindi l’infezione da SARS-CoV-2 in particolare in coloro che sono venuti a contatto col virus.

I risultati di tali test non devono essere utilizzati come unica base per diagnosticare o escludere l’infezione da SARS-CoV-2 o per informare sullo stato dell’infezione.

Forniscono solo un risultato iniziale del test di screening e devono essere eseguiti metodi diagnostici di follow-up più specifici per confermare l’infezione <sup>(2)</sup>.

Allo stato attuale, i dati disponibili dei vari test per questi parametri sono quelli dichiarati dal produttore: 70-86% per la sensibilità e 95-97% per la specificità.

La Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) ([https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=show-all#diag\\_tab](https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=show-all#diag_tab)) ha creato una piattaforma online in rapida evoluzione che raccoglie una vasta serie di saggi per SARS-CoV-2 che vanno dalle prime fasi di sviluppo fino alla piena approvazione normativa.

Riguardo i test su tampone salivare, il dispositivo di rilevazione è lo stesso, ma cambiando il campione analizzato possono cambiare le caratteristiche di sensibilità e specificità del test.

In conclusione, la sensibilità e la specificità di questi test antigenici rapidi dovranno essere valutate per i loro valori predittivi nel corso del loro sviluppo tecnologico.

È importante la condivisione dei dati a livello locale/regionale/nazionale delle validazioni su vari tipi di test antigenici rapidi, inclusi quelli salivari, in commercio nel nostro paese. (TABELLA 5) <sup>(11) (12) (13) (14)</sup>

CONFRONTO TRA TEST RAPIDO E DIAGNOSTICA MOLECOLARE

Risultati del test	Oro colloidale	Fluorescenza/PCR
Tempo di esecuzione del test	10-20 minuti	Più di 5 ore
Metodo di esecuzione del test	Semplice senza attrezzature di supporto richiesta	Complesso con attrezzatura di supporto richiesta
Scheda PCR	Non necessaria	Non necessaria
Laboratorio professionale	Non necessaria	Laboratorio sopra livello P2
Sicurezza	Più sicuro	1. Le alte temperature causano la volatilizzazione dell'aerosol, con associato il rischio di infezioni incrociate degli operatori. 2. I campioni raccolti devono essere trasportati, quindi potenzialmente inquinanti.
Trasportabilità	Facile da portare con sé; può essere utilizzato direttamente al letto del paziente	Necessità di un laboratorio professionale, quindi non può essere trasportato.

TABELLA 5. CONFRONTO TRA TEST RAPIDO E TEST MOLECOLARE

Inoltre, fino ad oggi non vi sono sufficienti studi pubblicati che, a fronte di contesti specifici e di una ampia casistica, forniscano indicazioni sulla sensibilità e specificità di questi test rapidi.

## TEST SIEROLOGICI

I test sierologici rilevano l'esposizione al virus SARS-COV-2 ma non sono in grado di confermare o meno una infezione in atto.

Quando ci infettiamo il nostro organismo impiega alcuni giorni prima di produrre gli anticorpi specifici, che poi rimangono in circolazione per parecchio tempo dopo che l'infezione è stata superata ed il virus eliminato.

Una persona positiva al test sierologico potrebbe quindi non avere più una infezione in corso, e viceversa un risultato negativo del test sierologico non esclude che la persona sia positiva al virus perché si è infettata da poco.

Per questo, in caso di positività si necessita di un test molecolare su tampone per conferma.

Come da circolare del Ministero della Salute 16106 del 9 maggio 2020, si ribadisce che “ la qualità e l'affidabilità di un test dipendono in particolare dalle due caratteristiche di specificità e sensibilità, e pertanto, sebbene non sussistano in relazione ad esse obblighi di legge, è fortemente raccomandato l'utilizzo di test del tipo CLIA e/o ELISA che abbiano una specificità non inferiore al 95% e una sensibilità non inferiore al 90%, al fine di ridurre il numero di risultati falsi positivi e falsi negativi.

Al di sotto di queste soglie, l'affidabilità del risultato ottenuto non è adeguata alle finalità per cui i test vengono eseguiti”.

Il test sierologico classico non ha pertanto valore diagnostico, se non in determinati casi, nei quali va associata la valutazione della sintomatologia e del decorso clinico del singolo paziente; la ricerca degli anticorpi specifici effettuata con i test sierologici è invece estremamente utile negli studi epidemiologici, per la valutazione della reale circolazione di un virus nella popolazione dopo un evento epidemico.<sup>(5) (14)</sup>

In conclusione:

- i test sierologici non possono essere utilizzati per la diagnosi di infezione in atto: a tal fine occorre utilizzare i metodi diagnostici che rilevano la presenza diretta del genoma del virus o delle sue proteine (antigeni);
- I test antigenici rapidi su tampone naso-faringeo possono essere utili in determinati contesti, come il tracciamento dei contatti di casi positivi o lo screening rapido di numerose persone;
- Il test molecolare rimane a tutt'oggi il gold standard per la diagnosi; gli altri metodi vanno utilizzati se non si dispone della possibilità di accedere al test molecolare classico, oppure per scopi diversi dal contesto diagnostico, quale la sorveglianza epidemiologica.

	TEST PCR	TEST ANTIGENE	TEST ANTICORPI
Cosa rileva?	Materiale virale genetico	Frammenti di proteine del virus	Anticorpi contro il virus
Cosa prova?	Rilevamento diretto di agenti patogeni	Rilevamento diretto di agenti patogeni	Risposta immunitaria del paziente
A quale stadio dell'infezione il test è in grado di rilevare?	Durante infezioni acute	Durante infezioni acute	Nella fase finale dell'infezione o se l'infezione è già stata superata
Quale materiale campione è necessario?	Tampone naso-faringeo	Tampone naso-faringeo	Campione di sangue
Dove deve essere eseguito il test?	In laboratorio	In Point-of-Care (vale a dire direttamente nello studio medico, in ospedale o in ambulatorio)	In Point-of-Care (vale a dire direttamente nello studio medico, in ospedale o in ambulatorio)
Dopo quanto tempo è possibile ricevere il risultato del test?	Circa 24 - 48 ore (incl. tempo di trasporto in laboratorio)	Circa 15 - 30 minuti	Circa 10 - 20 minuti
A che scopo viene eseguito il test?	Per confermare una diagnosi dubbia	Per controllare le persone a contatto con pazienti infetti e identificare le persone infette senza sintomi altamente contagiosi	Per il rilevamento di un'infezione avvenuta

TABELLA 6. PARAGONI TECNICI TRA LE TRE TIPOLOGIE DI TEST

## CONSIDERAZIONI GENERALI E CONCLUSIONI

Alla luce delle evidenze al momento disponibili, della situazione epidemiologica e della necessità di garantire test in tempi compatibili con le diverse esigenze di salute pubblica, è fondamentale una scelta appropriata tra i test disponibili in funzione delle diverse strategie per la identificazione di infezione da SARS- CoV-2.

Come riportato da altre esperienze, infatti, l'elevata sensibilità e specificità dei test non possono rappresentare l'unico criterio nella scelta del tipo di test da utilizzare nell'ambito di una strategia che prevede non solo la diagnosi clinica in un preciso momento ma anche la ripetizione del test all'interno di una attività di sorveglianza che sia sostenibile e in grado di rilevare i soggetti positivi nel loro reale periodo di contagiosità.

Rimane essenziale la rapidità di diagnosi nei soggetti con sospetto clinico e/o sintomatici e dei contatti per controllare il focolaio limitando la diffusione del virus avvalendosi di quarantena e isolamento.

Appaiono quindi importanti per la valutazione della scelta del test da utilizzare diversi parametri come, ad esempio:

- i tempi di esecuzione del test (alcune ore per i test molecolari, contro i 15-30 minuti di un test antigenico rapido ad esempio);
- la necessità di personale specializzato e di strumentazione dedicata disponibile solo in laboratorio vs. piccole strumentazioni portatili da utilizzare ovunque;
- i costi da affrontare per una politica basata sulla ripetizione dei test; il trasporto dei campioni vs l'esecuzione in loco;
- l'accettabilità del test da parte dei soggetti per l'invasività del test; la facilità di raccolta del campione; l'addestramento necessario a raccogliere/processare i campioni;
- la disponibilità dei reagenti; la stabilità dei campioni.

Critica è anche la raccolta dati relativamente ai test eseguiti con la conseguente possibilità di analisi e valutazione delle strategie adottate piuttosto che della diffusione della infezione. <sup>(2) (3) (4) (5) (13) (14)</sup>

RISULTATI E SIGNIFICATO CLINICO DEI TEST DELL'ANTIGENE SARS-COV-2 E DEI TEST DEGLI ANTICORPI IgG/IgM SPECIFICI PER IL VIRUS SARS-COV-2

RISULTATI DEI TEST			SIGNIFICATO CLINICO
PCR (test Antigene)	Anticorpo IgM	Anticorpo IgG	
+	-	-	I pazienti possono trovarsi nel "periodo finestra" ("window period") dell'infezione da SARS-COV-2.
+	+	-	I pazienti possono trovarsi nella fase iniziale dell'infezione e la risposta immunitaria del corpo ha inizialmente prodotto gli anticorpi di tipo IgM ma non di tipo IgG oppure la concentrazione di anticorpi di tipo IgG non ha raggiunto il limite di rilevazione del reagente utilizzato per la diagnosi.
+	-	+	I pazienti possono essere in una fase avanzata dell'infezione oppure avere una recidiva.
+	+	+	Il paziente è nella fase attiva dell'infezione, ma il corpo ha sviluppato una certa immunità a SARS-COV-2 (è stato prodotto l'anticorpo persistente IgG).
-	+	-	I pazienti possono trovarsi nella fase acuta dell'infezione da SARS-COV-2. Al momento è necessario prendere in considerazione i risultati dei test sull'acido nucleico (il risultato del test PCR può essere un falso negativo).
-	-	+	Il paziente potrebbe essere stato infettato dal virus SARS-COV-2 in passato, ma il paziente o si è ripreso o il virus è stato debellato.
-	+	+	Il paziente è stato recentemente infettato da SARS-COV-2 ed è in fase di recupero. Oppure il risultato del test dell'acido nucleico è un falso negativo e il paziente è nella fase attiva dell'infezione.

TABELLA 7. RISULTATI E SIGNIFICATO CLINICO DEI TEST ANTIGENICI E DEI TEST PER GLI ANTICORPI SPECIFICI PER IL VIRUS SARS-COV-2

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic v.1.0. Geneva: WHO; 2020.
2. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 test sensitivity — A strategy for containment. *N Engl J Med* 2020 Sep 30. DOI: 10.1056/NEJMp2025631.
3. European Commission. Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria (16 April 2020). Brussels: EC; 2020. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805>.
4. European Commission. COVID-19 in vitro diagnostic devices and test methods database. Brussels: EC; 2020. <https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/>.
5. Ministero della salute. Pandemia di COVID-19 – Aggiornamento delle indicazioni sui test diagnostici e sui criteri da adottare nella determinazione delle priorità. Aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio (0011715-03/04/2020). Roma: Ministero della Salute; 2020.
6. Mancini F, Barbanti F, Scaturro M, et al. Laboratory management for SARS-CoV-2 detection: a user-friendly combination of the heat treatment approach and rt-Real-time PCR testing. *Emerg Microb Infect.* 2020;9(1):1393- 1396. DOI: 10.1080/22221751.2020.1775500.
7. Fomsgaard AS, Rosenstjerne MW. An alternative workflow for molecular detection of SARS CoV-2 – escape from the NA extraction kit-shortage, Copenhagen. Denmark. *Euro Surveill.* 2020;25:2000398. doi: 10.2807/1560- 7917.ES.2020.25.14.2000398.
8. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related Coronavirus-2: a narrative review [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *Ann Intern Med.* 2020:M201301 10.7326/M20-1301.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). Atlanta, GA: CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>.
10. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance. Geneva: WHO; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>.
11. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeftang MMG, Spijker R, Van den Bruel A. Rapid, point of care antigen and molecular based tests for diagnosis of SARS CoV 2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD013705. DOI: 10.1002/14651858.CD013705.
12. Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Braz J Infect Dis.* 2020;S14138670(20):530029. DOI:10.1016/j.bjid.2020.04.003.
13. Russo A, Minichini C, Starace M, et al. Current status of laboratory Diagnosis for COVID-19: a narrative review. *Infect Drug Resist.* 2020;13:2657-2665. doi:10.2147/IDR.S264020.
14. SARS-CoV-2 Diagnostic pipeline. <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>.

**Marco Matteo Ciccone**

**Vito Caragnano**

**Antonio Piizzi**

**Pietro Scicchitano**

**Antonella Scialpi**

**Venezia Pietro Franco**

**Distaso Maria**

## COVID-19: UNA PATOLOGIA ENDOTELIALE OLTRE CHE POLMONARE

### INTRODUZIONE

In passato, l'endotelio era considerato un semplice rivestimento monocellulare che separava il sangue circolante dalla parete vascolare. In realtà sappiamo oggi che le cellule endoteliali svolgono importanti funzioni, tanto che l'endotelio è ormai considerato un organo autocrino-paracrino che svolge un ruolo chiave nella regolazione del tono e della struttura vascolare.

La più importante sostanza vasodilatante prodotta dalle cellule endoteliali è l' *ossido nitrico* (NO).

L'NO è un gas con una brevissima emivita <sup>(1) (2)</sup> ed agisce non solo sulle cellule muscolari lisce, ma anche su elementi circolanti quali le piastrine o i monociti e su particolari strutture proteiche quali le molecole di adesione.

L'NO è prodotto da un enzima, la NO-sintetasi (NOS) di cui si conoscono varie isoforme, alcune "costitutive" (cNOS endoteliale e neuronale) ed altre "inducibili" (iNOS) ovvero attivate da stimoli infiammatori, presenti in vari tipi di cellule, tra cui quelle endoteliali e muscolari lisce vascolari, i cardiomiociti, i neutrofilo, ecc. <sup>(3)</sup>

L'NO endoteliale è prodotto rapidamente dalla cNOS a partire dalla L-arginina in presenza di calcio ioni e di cofattori quali i nucleotidi flavinici (FMN, FAD), il nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADPH), l'eme e la tetraidrobiopterina.

L'NO diffonde verso le cellule muscolari lisce vascolari e, attraverso l'attivazione della guanilato ciclasi, produce il guanosin monofosfato ciclico che a sua volta provoca il rilasciamento vasale. <sup>(4) (5)</sup>

La produzione di NO è favorita non solo dall'azione diretta di sostanze quali acetilcolina, bradichinina, sostanza P, serotonina e altre che agiscono su specifici recettori posti a livello della superficie delle cellule endoteliali e muscolari lisce della tonaca media dei vasi, ma anche da stimoli meccanici quali lo "shear stress" di parete che sono recepiti da appositi recettori di stiramento posti sulla superficie endoluminale delle cellule endoteliali. <sup>(6)</sup>

L'endotelio, pertanto, modula la funzione e la struttura vascolare. In condizioni fisiologiche l'NO prodotto dall'endotelio, oltre a un'azione vasodilatante, svolge funzioni di protezione della parete arteriosa dallo sviluppo di aterosclerosi e fenomeni trombotici.

In effetti, oltre a contribuire alla regolazione del tono vascolare basale, l'NO è in grado di esercitare altre importanti attività sul sistema cardiovascolare. <sup>(7)</sup>

Inoltre, altre molecole sono in grado di regolare la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari.

È noto, infatti, il coinvolgimento dell'endotelio nella proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, nei processi coagulativi e della fibrinolisi, nei meccanismi di adesione dei leucociti, eritrociti e piastrine, nella permeabilità vascolare e nei fenomeni infiammatori.

Tutto ciò ci permette di comprendere come la disfunzione endoteliale contribuisca anche allo sviluppo dell'aterogenesi.

A questi livelli l'NO agisce attivando l'enzima guanil-ciclasi, determinando un aumento delle concentrazioni intracellulari di guanosin-monofosfato ciclico.

L' endotelio produce anche altre sostanze vasodilatanti quali la prostaciclina (che però è una sostanza non prodotta in modo specifico dalle cellule endoteliali) e un non ancora ben identificato fattore iperpolarizzante. <sup>(1)</sup>

Quest'ultima sostanza, che sembra essere oggi identificata con lo ione potassio, sembra rappresentare un meccanismo vasodilatante di compenso a una ridotta biodisponibilità di NO.

In presenza dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare quali l'invecchiamento, la menopausa, l'ipertensione, l'obesità, il diabete mellito, ma anche in condizioni patologiche come l'aterosclerosi, il vasospasmo e il danno vascolare da riperfusione, l'attivazione delle cellule endoteliali porta alla produzione anche di sostanze ad azione vasocostrittrice, prodotte generalmente dall'azione della ciclossigenasi sull'acido arachidonico e al momento identificate come prostanoïdi (trombossano A2 e prostaglandina H2) e soprattutto come radicali liberi dell'ossigeno.

I radicali liberi dell'ossigeno, oltre a causare vasocostrizione, distruggono l'NO, riducendone la biodisponibilità. Altre sostanze vasocostrittrici prodotte dall'endotelio sono l'endotelina-1 (ET-1) e l'angiotensina II. <sup>(2)</sup>

Questi peptidi, oltre ad avere un potente effetto vasocostrittore, determinano anche crescita cellulare e pertanto svolgono un ruolo fondamentale anche nella regolazione della struttura vascolare.

L'NO e le sostanze vasocostrittrici esercitano effetti opposti non solo sul tono vascolare, ma anche inibiscono e attivano rispettivamente quei meccanismi, quali l'aggregazione piastrinica, la proliferazione e la migrazione delle cellule lisce dei vasi, l'adesione dei monociti e l'espressione delle molecole di adesione, che svolgono un ruolo importante nella genesi dei processi trombotici e delle lesioni aterosclerotiche dell'ossigeno.

Per questo un'alterazione della funzione endoteliale può non solo modificare il tono vascolare, ma anche svolgere un ruolo importante nella genesi del danno vascolare e quindi degli eventi cardiovascolari. <sup>(8) (9)</sup>

## FUNZIONE ENDOTELIALE E FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Tutti i principali fattori di rischio cardiovascolare, inclusi l'invecchiamento, la menopausa, l'ipertensione arteriosa, l'obesità, il diabete mellito, l'ipercolesterolemia e l'iperomocisteinemia, sono caratterizzati dalla presenza di disfunzione endoteliale. In queste condizioni, infatti, è stato ampiamente documentato che la vasodilatazione endotelio-dipendente (sia indotta da flusso che attraverso la stimolazione recettoriale) è ridotta sia a livello dei circoli periferici che dei circoli coronarici.

La principale caratteristica della ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente non è tanto la diminuita capacità di rilassamento della muscolatura liscia della parete vascolare, quanto la ridotta biodisponibilità di NO.

Infatti, nei soggetti sani la vasodilatazione endotelio-dipendente può essere antagonizzata dalla NG-monometil-L-arginina (L-NMMA), un antagonista selettivo per l'enzima NOS4: ciò sta ad indicare che l'NO rappresenta il principale mediatore fisiologico della funzione endoteliale. <sup>(10)</sup>

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare, invece, la somministrazione di L-NMMA non è in grado di inficiare la vasodilatazione, ergo ciò dimostra la presenza di una ridotta biodisponibilità dell'NO.

Responsabili di questa alterazione sono i radicali liberi dell'ossigeno che causano stress ossidativo e distruggono l'NO.

Infatti, nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare la somministrazione di un antiossidante ad alta dose (generalmente vitamina C infusa per via arteriosa) non solo migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente, ma ripristina anche l'effetto inibente della L-NMMA, a dimostrare un recupero di biodisponibilità di NO. <sup>(11)</sup>

Pertanto un endotelio che funziona, cioè un endotelio che ha biodisponibilità e produce NO, ha un ruolo chiave nel proteggere la parete vascolare dallo sviluppo di aterosclerosi e trombosi.

Quando, però, si manifestano le condizioni cliniche (cioè la presenza dei fattori di rischio cardiovascolare) caratterizzate da disfunzione endoteliale e quindi dalla riduzione della biodisponibilità di NO, si assiste a uno switch produttivo: l'endotelio comincia a creare sostanze quali endoperossidi, ET-1, angiotensina II e altre che, oltre ad essere potenti vasocostrittori, favoriscono anche l'aggregazione piastrinica, la proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce e la migrazione dei monociti. <sup>(12)</sup>

Ne consegue che un endotelio disfunzionante non solo perde la sua capacità di proteggere il vaso, ma diventa esso stesso induttore di processi che portano allo sviluppo di aterosclerosi e trombosi. Inoltre, l'alterazione della vasomotilità endotelio-dipendente può contribuire alla genesi di eventi cardiovascolari modulando la stabilità di placca e il vasospasmo coronarico e riducendo la riserva coronarica.

La disfunzione endoteliale è pertanto un meccanismo che influenza profondamente la funzione e la struttura vascolare, determinando alterazioni della vasomotricità e promozione dell'aterosclerosi e della trombosi, contribuendo così agli eventi cardiovascolari. <sup>(13)</sup>

Questa interpretazione è sempre più supportata da evidenze che dimostrano l'associazione tra la disfunzione endoteliale e i marker di danno vascolare e con gli eventi cardiovascolari, sia in pazienti affetti da ipertensione essenziale sia, più in generale, in pazienti con malattia aterosclerotica.

Il termine disfunzione endoteliale non configura, quindi, esclusivamente un'alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente ma può abbracciare anche condizioni nelle quali sono riscontrabili anomalie dell'interazione fra cellule endoteliali, leucociti, piastrine e sostanze implicate nella modulazione delle funzioni vascolari.

Pertanto la disfunzione endoteliale di qualunque origine comporta modificazioni sia del tono vascolare endotelio-mediato sia dell'integrità strutturale dei vasi.

Alterazioni delle funzioni endoteliali, espresse da una diminuita vasodilatazione endotelio-mediata e da un eccesso di radicali liberi dell'ossigeno in situazioni di stress ossidativo,

sono state riscontrate nell'aterosclerosi e in varie situazioni di rischio aterosclerotico, quali l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa, il diabete, l'iperomocisteinemia, la carenza estrogenica e l'invecchiamento vascolare. <sup>(14)</sup>

Viene considerata un nuovo fattore di rischio anche la carenza relativa di tetraidrobiopterina, cofattore delle cNOS e delle iNOS, che determina la produzione del radicale perossido di idrogeno invece che di NO se presente in circolo in concentrazioni subottimali. Sulla base di queste premesse, l'interesse dei ricercatori si è focalizzato, negli ultimi anni, sulla possibilità di intervenire farmacologicamente sulla disfunzione endoteliale nel tentativo di prevenire le lesioni d'organo ad esse correlate. <sup>(15)</sup>

Il problema dell'uso dei farmaci in grado di modulare la funzione endoteliale è spesso complicato dagli effetti contemporanei che alcuni di essi esercitano su altri parametri clinici (ipertensione, ipercolesterolemia). Molte ricerche sugli effetti "endoteliali" dei farmaci sono di natura preclinica e necessitano di conferme reali basate su studi clinici randomizzati e controllati. <sup>(16)</sup>

Ulteriori valutazioni sono necessarie per chiarire se tali interventi siano realmente in grado di prevenire i danni cardiovascolari dell'alterata funzione endoteliale, nonché ridimensionare i tassi di morbilità e mortalità cardiovascolare. Infatti, non è ancora noto se il ripristino delle attività endoteliali connesse ai fattori di rischio possa prevenire o migliorare gli eventi clinici ad essi correlati.

È, tuttavia, auspicabile che in futuro gli interventi specifici sulla disfunzione endoteliale possano rappresentare un obiettivo terapeutico nel mantenimento della normale omeostasi cardiovascolare. <sup>(17) (18)</sup>

## COVID-19 E DISFUNZIONE ENDOTELIALE

È ormai noto che l'infezione causata dal coronavirus SARS-CoV-2 riguarda non solo il sistema respiratorio, ma tutti gli organi. Dalle porte di ingresso (naso, bocca, congiuntiva oculare), il virus si fa strada tra le cellule dei vasi sanguigni e riesce a raggiungere tutti i nostri organi.

La disfunzione endoteliale, ovvero l'alterazione del tessuto vascolare, è una caratteristica del COVID-19 che permane dalla fase proliferativa a quella sistemica. Insieme ad alti livelli di citochine pro-infiammatorie, è facile riscontrare sindromi simili a vasculiti a livello cerebrale, renale o gastrointestinale.

I quadri di danno cardiovascolare in corso di COVID-19 sembrano legati a una sorta di "endotelite". Ricercatori svizzeri hanno evidenziato che il SARS-CoV-2 sembra attaccare fondamentalmente le cellule endoteliali che rivestono i vasi sanguigni, causando, nelle forme severe, insufficienza multiorgano. <sup>(19)</sup>

In effetti, è ormai chiaro che il nuovo coronavirus utilizza il recettore denominato proteina di conversione della angiotensina di tipo 2 (ACE2), espresso dagli pneumociti nel rivestimento epiteliale alveolare, per infettare l'ospite causando così una lesione polmonare. In realtà, il recettore ACE2 è anche ampiamente espresso sulle cellule endoteliali presenti nei vasi che irrorano diversi organi.

Ne deriva, dunque, la possibilità che il *primum movens* di tutte le manifestazioni sistemiche COVID-19 mediate sia proprio una disfunzione endoteliale.

In altre parole, il virus sarebbe in grado di promuovere una disfunzione microvascolare in quanto sposta l'equilibrio vascolare verso una maggiore vasocostrizione con conseguente ischemia d'organo, infiammazione con edema tissutale associato e uno stato procoagulante. <sup>(19)</sup>

Il virus, dunque, attacca l'endotelio perché su di esso trova il "suo" recettore di collegamento preferenziale che usa come porta d'ingresso per penetrare nella cellula, ovvero l'ACE2.

Entrando nelle cellule endoteliali il virus le danneggia, rendendole inizialmente incapaci di esercitare il loro ruolo protettivo e, successivamente, le distrugge.

Sia in fase acuta che in quella tardiva, si riscontra infatti uno stato di infiammazione vascolare (parte della cosiddetta tempesta citochinica) che alimenta il danno d'organo, fino a generare conseguenze

trombo-emboliche fatali.

Ma a cosa serve il recettore ACE2?

ACE2 non è solamente un aggancio per il virus, ma una proteina fondamentale per la nostra salute. Il recettore favorisce l'attivazione di una cascata biochimica utile per promuovere vasodilatazione periferica ed effetti antinfiammatori e antiossidanti. <sup>(20)</sup>

Quando viene attaccato dal virus, il recettore non è più in grado di esercitare queste funzioni positive, rendendo i pazienti - in particolare quelli con danno endoteliale preesistente - maggiormente esposti a disfunzione degli stessi organi che i vasi irrorarono. Ne consegue che, gli organi particolarmente danneggiati sono proprio quelli che presentano una ricca rete di capillari (polmone, reni, fegato, cuore, cervello).

Esaminando anatomico-patologicamente i letti vascolari di diversi organi di pazienti affetti da COVID-19 sono state rinvenute prove di infezione virale diretta della cellula endoteliale e di infiammazione endoteliale diffusa.

I risultati istologici mostrano, in effetti, la presenza di elementi virali all'interno delle cellule endoteliali, accumulo di cellule infiammatorie, evidenza di cellule endoteliali andate incontro ad apoptosi e flogosi diffusa.

Queste evidenze suggeriscono che l'infezione da SARS-CoV-2 faciliti l'induzione di endotelite in diversi organi come conseguenza diretta del coinvolgimento virale e della risposta infiammatoria dell'ospite. Inoltre, l'induzione di apoptosi e piroptosi potrebbe avere un ruolo importante nella lesione delle cellule endoteliali nei pazienti affetti da COVID-19.

L'insorgenza di endotelite potrebbe anche spiegare la compromissione della funzione microcircolatoria sistemica in diversi letti vascolari e le loro sequele cliniche nei pazienti con COVID-19.

L'ipotesi fornisce un razionale all'uso di farmaci antinfiammatori e statine in corso di infezione virale, soprattutto in pazienti con disfunzione endoteliale preesistente causata da uno o più di questi elementi, tutti associati a prognosi infausta in COVID-19:

Sesso maschile, tabagismo, ipertensione, diabete, obesità e malattie cardiovascolari stabilite.

Il dr. Giovanni Ghirga, in relazione all'ipotesi di danno endoteliale, in un commento apparso sulla prestigiosa rivista *BJM*, scrive: "Esiste un denominatore comune tra le persone che hanno un aumento del rischio per una forma importante di infezione da SARS-CoV-2: una preesistente disfunzione endoteliale.

L'ipertensione, il diabete, l'obesità, le malattie cardiovascolari, il cancro, le malattie renali croniche, le malattie epatiche croniche, la malattia di Alzheimer, l'età avanzata, il sesso maschile, aumentano il rischio dei pazienti di andare incontro a una forma moderata o grave di infezione da COVID-19.

In ognuna di queste condizioni può essere presente una disfunzione endoteliale. La disfunzione endoteliale vascolare, dunque, è considerata come un'espressione fenotipica primaria del normale invecchiamento dell'essere umano".

Il grado di disfunzione endoteliale preesistente potrebbe essere una condizione sine qua non per lo sviluppo di infezione SARS-CoV-2 di grado moderato-severo. <sup>(21)</sup>

Durante la pandemia di COVID-19, la morte di numerose persone anziane potrebbe essere causata da un denominatore comune: il progressivo declino della funzione endoteliale con l'età, ulteriormente complicato da altre comorbilità coesistenti e sempre associate a disfunzione endoteliale come ipertensione, malattie cardiovascolari, diabete o cancro.

Possiamo presumere che la disfunzione endoteliale in corso di infezione da COVID-19 derivi sia da un danno diretto, sia da un danno non ischemico.

L'endotelio alterato causa un ulteriore rilascio di citochine infiammatorie con l'attivazione delle piastrine e di altri fattori che causano eventi microtrombotici.

D'altro canto, i pazienti ipertesi, seguiti da quelli diabetici, sono quelli che maggiormente sono deceduti a causa della COVID-19.

Il peso di queste due patologie nel determinismo degli esiti più infausti, ci impone una riflessione su quali possano essere le cause, al fine di proteggere tali pazienti da possibili ondate future del SARS-CoV-2.

Perché i pazienti ipertesi e quelli diabetici risultano più esposti alle conseguenze più gravi del COVID-19?

Perché entrambe queste patologie sono caratterizzate dal deterioramento delle funzioni dei vasi sanguigni (dalla pressione alta o dalla iperglicemia) soprattutto nella porzione più interna del vaso chiamata endotelio.

Quando questi pazienti contraggono l'infezione da SARS-CoV-2, il virus attacca l'endotelio, causando la morte delle cellule che lo compongono e aumentando la probabilità che si formino trombi o emboli.

I pazienti ipertesi e quelli diabetici si trovano quindi in una situazione svantaggiata perché il loro endotelio è già danneggiato dalle patologie preesistenti.

## MICROTROMBOSI E COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

La coagulazione anomala è il meccanismo alla base della cardiopatia ischemica, dell'ictus e del tromboembolismo venoso, ma è stata osservata anche nella polmonite influenzale grave e nella polmonite da SARS-CoV-1. I coaguli sono la causa di ictus o altri eventi trombo-embolici gravi.

La formazione di trombi è stata associata a un aumento della mortalità e la maggior parte dei pazienti gravi soddisfacevano, infatti, i criteri di diagnosi di coagulazione intravascolare disseminata. <sup>(22)</sup>

È importante sottolineare che l'ipossia tissutale (carenza di ossigeno nei tessuti) è nota per indurre la riprogrammazione metabolica nelle cellule del cuore, essendo quindi fondamentale per la progressione di numerose complicanze cardiovascolari.

Non tutti i pazienti COVID-19 che manifestano alterazioni elettrocardiografiche, come anomalie del segmento ST o dell'onda ST-T, mostrano anche opacità tomografiche toraciche concomitanti.

È quindi possibile che in individui predisposti, il

sistema cardiovascolare sia colpito prima del sistema respiratorio, probabilmente a causa di alti livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie, ormoni dello stress, squilibri elettrolitici o cardiotossicità da farmaci.

Le aritmie gravi sono condizioni potenzialmente letali che possono verificarsi in oltre il 30% dei pazienti COVID-19 di gravità medio-alta. È importante sottolineare che innumerevoli complicanze cardiovascolari sono state associate anche al frequente coinvolgimento renale osservato in tali pazienti, ragionevolmente attribuibile a un danno di tipo ischemico.

Il COVID-19 secondo il prof. Maurizio Turiel è una malattia multiforme che comprende diverse implicazioni di natura cardiologica, tra cui: ipossiemia, vasculopatia, lesioni non ischemiche, polarizzazione delle cellule immunitarie, danni ischemici derivati da trombi ed aritmie.

Comprendere i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali il COVID-19 agisce a livello cardiovascolare è fondamentale per inquadrare adeguatamente il profilo di rischio del paziente positivo, adattare il trattamento non solo in base alla gravità del paziente ma anche in relazione alle sue comorbilità, definendo così terapie mirate alla gestione olistica e onnicomprensiva del soggetto in primis e della patologia infettiva in secondo luogo.

Alla base del meccanismo microtrombotico che spiegherebbe le alterazioni cardiovascolari indotte da COVID-19 vi sarebbe la distruzione delle cellule dell'endotelio sistemico come dimostrato da dati che hanno rilevato un ingente danno alle cellule endoteliali circolanti (Cec), elementi più utili nella rilevazione della gravità di COVID-19 rispetto alle cellule endoteliali progenitrici (Epc).

Le Cec derivano, infatti, dall'endotelio stesso e riflettono il danno diretto del tessuto, mentre le Epc provengono dal midollo osseo in risposta al danno vascolare dovuto al virus, e vengono, pertanto, immesse in circolo per riformare vasi sanguigni e ricostituire un endotelio sano. Ecco perché la concentrazione plasmatica di Cec distrutte dal virus può essere una spia della gravità di COVID-19, in particolare delle lesioni vascolari <sup>(19)</sup>.

Agostino Riva, infettivologo dell'Istituto "Sacco" afferma, infatti, che: "la quantità delle Cec sia legata alla gravità di COVID-19, motivo per cui il danno endoteliale può essere potenzialmente un fattore prognostico negativo.

La possibilità di misurare le cellule endoteliali circolanti grazie a un semplice test del sangue si candida, dunque, a diventare un bio-marcatore per la scelta delle terapie più appropriate e per ridurre le complicanze fatali.

Tuttavia" – precisa Riva – "il suo valore predittivo di gravità della malattia deve essere ancora pienamente chiarito e confermato.

Il prossimo passo sarà studiare queste ipotesi, misurando queste cellule in tutte le fasi della malattia e durante la guarigione per capire come si correlano alla sua gravità e al successo della terapia in studi clinici più estesi" <sup>(19)</sup>.

## CATEGORIE A RISCHIO

Le prime evidenze scientifiche sembrano confermare il ruolo dell'obesità quale fattore "aggravante" della prognosi dell'infezione COVID-19.

Nei soggetti con meno di 60 anni l'obesità sembra essere un fattore di rischio in precedenza non riconosciuto per il ricovero e per il bisogno di cure intensive. Con importanti implicazioni pratiche, dal momento che quasi il 35% degli adulti è obeso con un indice di massa corporea (BMI) superiore a 30.

Uno studio francese ha rilevato un'alta frequenza di obesità tra i pazienti ricoverati in terapia intensiva per COVID-19, con forme più gravi di malattia all'aumentare del BMI.

Si tratta di uno studio pubblicato sulla rivista Obesity Society ed ha coinvolto 124 pazienti ricoverati in terapia intensiva per SARS-CoV-2 in Francia.

È stata rilevata un'alta frequenza di obesità tra i pazienti trattati in terapia intensiva.

La gravità della malattia aumentava quando il BMI superava quota 30 (obesità di I grado) e peggiorava nettamente quando il BMI superava il valore di 35 (obesità di II grado – grave).

I pazienti britannici con COVID-19 confermato e ricoverati in terapia intensiva (per il 73% di sesso maschile) presentavano sovrappeso (BMI maggiore o uguale a 25) nel 73.4% dei casi e di questi il 37.7% erano francamente obesi (BMI maggiore o uguale a 30).

Sembra, quindi, confermato che l'obesità sia un ipotetico fattore di rischio per maggiore gravità di SARS-CoV-2, motivo per il quale è necessario adottare specifiche misure preventive in soggetti sensibili. <sup>(23)</sup>

Ci si può chiedere, allora, per quale motivo l'obesità aggrava la condizione di chi contrae il virus. Secondo Geltrude Mingrone, professore associato in Medicina Interna presso il Policlinico IRCCS "A. Gemelli" di Roma, "i pazienti affetti da obesità hanno una serie di fattori predisponenti alle infezioni virali soprattutto di natura respiratoria.

Questi fattori di rischio includono la sindrome da ipoventilazione, lo scompenso cardiaco, il diabete tipo 2, l'infiammazione cronica di basso grado associata ad un aumento dei livelli di citochine circolanti, la riduzione dell'immunità innata e l'elevata espressione dei recettori dell'angiotensina tipo 1 e 2 nel tessuto adiposo".

Non ci soffermeremo sui diabetici e ipertesi in quanto la loro predisposizione a eventi degenerativi più infausti in corso di infezione da COVID-19 è stata oggetto di trattazione precedente.

Al contrario, altre categorie di soggetti meritano una speciale menzione in questa sezione.

I soggetti dislipidemici, i fumatori (le sostanze nocive presenti nel fumo di sigaretta danneggiano l'endotelio), gli anziani (che presentano una disfunzione endoteliale legata all'età), il sesso maschile (che non solo presentano geni per alcuni recettori del virus codificati sul cromosoma Y ma che, al contrario delle donne non usufruiscono della protezione endoteliale fornita dagli ormoni femminili e da un sistema immunitario più efficace).

Inoltre, anche la sedentarietà e la scarsa attività fisica hanno un'influenza negativa sul funzionamento del sistema cardiovascolare. <sup>(24)</sup>

## COVID-19, DISFUNZIONE ENDOTELIALE E TERAPIE FARMACOLOGICHE PREVENTIVE: A CHE PUNTO SIAMO?

Ci si chiede, dunque, se ci sono terapie utili per prevenire o limitare il processo disfunzionale dell'endotelio che sembra predisporre alle terribili sequele da SARS-CoV-2.

In effetti, sicuramente i farmaci noti e già in uso clinico per il trattamento in prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari rivestono un ruolo preminente con controbilanciare le probabilità di degenerazione dell'endotelio.

Le statine, per esempio, sono farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica per il controllo dei livelli plasmatici di colesterolo in quanto ne inibiscono la sintesi a livello degli epatociti del fegato.

La loro azione pleiotropica anti-infiammatoria sui vasi, però, può essere in grado di migliorare la funzione endoteliale come dimostrato in innumerevoli studi. Continuare a usarle in corso di infezione da COVID-19 dovrebbe, almeno in linea teorica, permettere di evitare di incorrere nelle forme più severe dell'infezione. Anche gli antidiabetici, come la metformina o le nuove molecole come il saxagliptin e vildagliptin hanno dato riscontri positivi.

Un'attenzione particolare è riservata agli anti-ipertensivi che inibiscono l'enzima ACE (captopril, ramipril, etc) o ai sartani (antagonisti del recettore per l'angiotensina come valsartan, irbesartan, etc), in quanto sembrano aumentare i livelli di ACE-2 mettendo in discussione una loro continuazione di uso in caso di infezione. In realtà, tale illazione è stata ampiamente ridimensionata dalle evidenze di letteratura più recenti.

D'altro canto, considerando che i pazienti ipertesi sono fra quelli con un endotelio maggiormente deteriorato, risulta estremamente pericoloso sospendere la terapia anti-ipertensiva in quanto ciò

esporrebbe gli stessi pazienti a maggiori rischi di incidenti cardiovascolari come l'ictus. <sup>(25)</sup>

Infine, anche altre sostanze, per lo più di derivazione naturale come il resveratrolo, presentando capacità antiossidanti, sono in grado di proteggere e sostenere la funzione dell'endotelio, correggendone il "malfunzionamento".

È importante, però, ottenere risultati da studi randomizzati e controllati onde avere la possibilità di ottenere evidenze scientifiche sicure circa le effettive terapie preventive da adottare nei pazienti onde evitare gli effetti avversi più gravi dell'infezione da COVID-19 prima di una possibile nuova ondata pandemica.

## CONCLUSIONI

L'infezione da COVID-19 non è solo una mera espressione di un sovvertimento infiammatorio polmonare, bensì si configura come un processo flogistico sistemico che vede come partecipante attivo anche e soprattutto l'endotelio vascolare.

Proprio la comprensione di tale combinazione fisiopatologica potrà permettere di comprendere meglio l'evoluzione del quadro clinico del paziente affetto da infezione da COVID-19, magari aiutando il clinico ad intraprendere fattive attività terapeutiche volte a migliorare l'outcome dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

- Hahn AWA, Jonas U, Buhler FR, Resink TJ. Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II. *FEBS Lett* 1994; 347:178-80.
- Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74:1141-8.
- Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997;20: II3-10.
- Cosentino F, Katuzic ZS. Tetrahydrobiopterin and dysfunction of endothelial cell nitric oxide synthase in coronary arteries. *Circulation* 1995; 91:139-44.
- Heinzel B, John M, Klatt P, Böhme E, Mayer B. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent formation of hydrogen peroxide by brain nitric oxide synthase. *Biochem J* 1992; 281:627-30.
- Pepine CJ. Improved endothelial function with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997;79: 29-32.
- Zisman LS, Abraham WT, Meixell GE, et al. Angiotensin II formation in the intact human heart. *J Clin Invest* 1995; 96:1490-8.
- Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, et al. Increased NADH oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis. Evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999; 99: 2027-33.
- Naftilan AJ, Gilliland GK, Eldridge CS, Kraft AS. Induction of the proto-oncogene c-jun by angiotensin II. *Mol Cell Biol.* 1990; 10:5536-40.
- Schelling H, Fischer H, Ganten D. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy? *J Hypertens* 1991; 9:3-15.
- Powell JS, Clozel JP, Muler RKM, et al. Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1991; 245: 186-8.
- Faxon DP. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR study, a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril. The Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 2: 362-9.
- Urata H, Healy B, Stewart RW, et al. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883-90.
- Takai S, Jin D, Sakaguchi M, Miyazaki M. Chymase-dependent angiotensin II formation in human vascular tissue. *Circulation* 1999; 100: 654-8.
- Mombouli JV. ACE inhibition, endothelial function and coronary artery lesions. Role of kinins and nitric oxide. *Drugs* 1997; 54 (Suppl 5): 12-22.
- Mombouli JV, Vanhoutte PM. Kinins and the regulation of vascular smooth muscle function by the endothelium. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 679-705.
- Vanhoutte PM, Boulanger CM, Vidal MJ, Mombouli JV. Endothelium-derived mediators and the renin-angiotensin system. In: Robertson JIS, Nicholls MG, eds. *The renin-angiotensin system*. London: Gower Medical, 1993; cap 29.
- Ikeda U, Maeda Y, Kawahara Y, et al. Angiotensin II augments cytokine-stimulated nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes. *Circulation* 1995; 92: 2683-9.

19. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395:1417-18.
20. Mancuso P, Gidaro A, Gregato G, et al. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with SARS-CoV-2 RNA in severe cases. *J Thromb Haemost*. 2020;18: 2744-50.
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323: 1239-42.
22. American College of Cardiology. ACC Clinical Bulletin: Cardiac implications of novel coronavirus (COVID-19). <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf> [accessed March 4, 2020]
23. Morens DM, Taubenberger JK. Influenza cataclysm, 1918. *N Engl J Med* 2018; 379:2285-7.
24. Collins SD. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Public Health Rep* 1932; 47:2159-89.
25. Puddu P. Strategie terapeutiche nel trattamento della disfunzione endoteliale: fatti e prospettive. *Ital. Heart. J. Suppl* 2000; 1:212-21).

**Antonella Picchioni**  
**Silvia Cenciarelli**  
**David Giannandrea**

# LE COMPLICANZE NEUROLOGICHE NEL PAZIENTE AFFETTO DA COVID-19

## INTRODUZIONE

In questa rassegna verranno trattate le principali complicanze neurologiche che possono verificarsi nei pazienti ospedalizzati per COVID-19.

Tali complicanze risultano molto frequenti, infatti circa metà dei pazienti sviluppa sintomatologia neurologica che va da mialgie, cefalea o altri sintomi aspecifici, allo sviluppo di veri e propri quadri sindromici come encefaliti o complicanze cerebrovascolari (Romero-Sánchez et al., 2020).

## ANOSMIA E DISGEUSIA

Risultano essere sintomi precoci e molto frequenti, presenti in almeno il 50% dei pazienti, verosimilmente legati alla colonizzazione da parte del virus dei bulbi olfattivi, e possono rappresentare anche l'unica sintomatologia di esordio (Tong et al., 2020).

In ragione dell'elevata prevalenza, la "nuova insorgenza di perdita di gusto o olfatto" è stata inserita nella lista dei sintomi di esordio che possono comparire tra i 2 ed i 14 giorni dopo l'esposizione a SARS-CoV-2 dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021).

Dai dati di letteratura appare che le disfunzioni olfattive si sono risolte in più del 70% dei pazienti entro 8 giorni dalla risoluzione della patologia.

In una percentuale minoritaria dei pazienti, le disfunzioni di gusto ed olfatto sono state trattate con L-carnitina e/o vitamine, tuttavia attualmente non esistono dati per raccomandarne l'uso routinario (Lechien et al., 2020).

## ENCEFALOPATIA

Come tutti i pazienti critici, anche quelli affetti da COVID-19 presentano i medesimi fattori di rischio per lo sviluppo di encefalopatia, tra questi i più importanti sono lo sviluppo di squilibri idro-elettrolitici, ipossiemia, stato settico, compromissione epatica o renale, etc.

Dal punto di vista clinico i pazienti possono presentare disturbi di coscienza, delirium iper- o ipocinetico, segni piramidali e/o crisi epilettiche. A scopo terapeutico dovranno essere corretti, quando presenti, i fattori scatenanti suddetti.

Se nonostante la loro correzione, dovesse persistere un quadro encefalopatico saranno necessari ulteriori approfondimenti quali l'esecuzione di neuroimmagini per escludere cause primitive (come ischemie o meningoencefaliti). La risonanza magnetica è l'esame di scelta a tale scopo, che risulta alterata nel 56% dei pazienti.

I reperti di neuroimmagini di più frequente riscontro sono l'ictus ischemico e l'encefalite (tra i reperti descritti in letteratura spiccano quelli compatibili con encefalite limbica, encefalopatia emorragica acuta, encefalopatia acuta disseminata, lesioni citotossiche del corpo calloso, nonché di encefalopatia non meglio specificata) (Kremer et al., 2020).

Se l'encefalopatia risulti essere scatenata da cause cerebrali primitive come l'ictus ischemico o la meningoencefalite, saranno necessari i trattamenti specifici delle patologie di base per cui si rimanda ai sotto-capitoli specifici.

In corso di encefalopatia associata a COVID-19 i reperti EEGrafici e liquorali risultano essere tendenzialmente aspecifici, tuttavia questi esami sono utili soprattutto a scopo di diagnostica differenziale,

per escludere ad esempio uno stato epilettico non convulsivo o lo sviluppo di una meningoencefalite (Helms et al., 2020)

Il cardine della terapia dell'encefalopatia è il controllo dei fattori scatenanti e della patologia di base.

Altri aspetti del quadro encefalopatico, come ad esempio il delirium, possono essere gestiti con farmaci sintomatici.

È necessario sottolineare che lo sviluppo di encefalopatia è risultato associato ad un incrementato rischio di mortalità e morbilità, indipendentemente dalla gravità del quadro respiratorio (Liotta et al., 2020).

## SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ (GBS)

Si tratta di una poliganglioradicolonevrite, caratterizzata dalla comparsa di paralisi flaccida ad andamento solitamente ascendente (debolezza agli arti inferiori che nelle successive ore/giorni va a coinvolgere anche gli arti superiori, fino al temibile possibile coinvolgimento il nervo frenico), generalmente associata a caratteristica areflessia osteotendinea, con possibile coinvolgimento anche sensitivo (sensazione di disestesie).

Sembra esserci una correlazione tra lo sviluppo di patologie dello spettro della GBS e le gravi sindromi respiratorie da SARS-CoV-2, che risultano avere le medesime caratteristiche clinico-laboratoristico-strumentali della GBS post-infettiva non associata a COVID-19. In particolare, durante la malattia COVID-19 possono svilupparsi (Abu-Rumeileh et al., 2020):

- forme di Guillain-Barré classiche (caratterizzate da paralisi flaccida areflessica ascendente)
- sindrome di Miller Fisher (caratterizzata dalla presenza di atassia, areflessia ed oftalmoplegia)
- neuropatie multiple dei nervi cranici
- diplegia facciale
- oftalmoparesi

Dal punto di vista neurofisiopatologico, l'esame elettroencefalografico della forma classica di GBS mette generalmente in evidenza un significativo incremento delle latenze distali motorie, una dispersione temporale dei potenziali d'azione motori e una aumentata latenza delle onde F.

È possibile anche il riscontro di blocchi di conduzione motoria. Non è infrequente lo sviluppo di una forma assonale di GBS, la cui diagnosi è supportata dalla presenza di ridotte ampiezze distali motorie/sensitive (Scheidl et al., 2020).

L'esame del liquido cefalorachidiano rientra nel protocollo della diagnosi di GBS, specialmente nel paziente in cui il dubbio diagnostico, riguarda la diagnosi differenziale con la poli-neuropatia del paziente critico.

Il reperto liquorale caratteristico della GBS è la dissociazione albumino-citologica, cioè il riscontro di una elevata protidorrachia a fronte di una solo lievemente elevata o normale cellularità (Toscano et al., 2020).

Nella diagnosi differenziale con la neuropatia del paziente critico anche l'andamento temporale aiuta nella distinzione: la GBS tende a svilupparsi quale complicanza para-infettiva precocemente dopo il contagio, mentre la neuropatia del paziente critico si sviluppa a distanza, dopo un periodo di allettamento di almeno 1-2 settimane (Guidon et al., 2020)

Il trattamento più utilizzato nei pazienti con GBS e COVID-19 sono state le immunoglobuline endovena; in una percentuale inferiore di pazienti è stata effettuata la plasmferesi. Una parziale o completa remissione dei sintomi si è verificata nel 72% dei pazienti.

Nei pazienti con uno scarso o assente recupero è stata notata una maggiore frequenza, seppur non significativa, di reperti anamnestici o radiologici di polmonite COVID-19-relata, nonché un'età più avanzata (Abu-Rumeileh et al., 2020).

## MALATTIE CEREBROVASCOLARI

Durante la pandemia si è assistito globalmente ad una riduzione degli accessi ospedalieri per problematiche cerebrovascolari.

Le ragioni alla base di questo riscontro potrebbero essere molteplici, in primis i pazienti con deficit neurologici lievi potrebbero aver preferito non accedere in ospedale a causa sia della paura del contagio sia delle restrizioni agli spostamenti.

Inoltre, l'isolamento sociale potrebbe aver causato, soprattutto nel caso degli anziani soli, una riduzione del riconoscimento dei sintomi neurologici da parte dei familiari che in normali condizioni si sarebbero recati più frequentemente a fare visita, con conseguente mancato accesso ai servizi sanitari.

È di conseguenza fondamentale sensibilizzare la popolazione, anche con campagne di informazione su scala regionale e nazionale, a un tempestivo accesso ai servizi sanitari di emergenza in caso di comparsa acuta di sintomi neurologici.

Si segnala inoltre che l'esponenziale incremento del ricorso al servizio di emergenza potrebbe aver limitato le capacità di risposta a chiamate per codici ictus, che poi sono stati gestiti al di fuori degli usuali percorsi stroke.

In ultimo, la sintomatologia neurologica potrebbe essere stata mascherata o mal interpretata nei pazienti con importante impegno respiratorio o in condizioni critiche (Aguiar et al., 2020).

Nella maggior parte dei casi, l'ictus avviene a distanza di 1-3 settimane dall'esordio della sintomatologia da COVID-19.

La forma più frequente è l'ictus ischemico, ma non mancano report di ictus emorragico, emorragia subaracnoidea o trombosi venosa cerebrale (Sweid et al., 2020.).

Nel caso di comparsa di deficit neurologici acuti in pazienti risultati positivi al SARS-CoV-2 dovrebbe poter essere garantito l'accesso al percorso ictus nonché alle terapie riperfusive secondo le stesse linee guida seguite per la popolazione generale.

Risulta da tener presente che l'infezione COVID-19 è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ictus cerebrale intraospedaliero, non infrequentemente con caratteristiche atipiche, come ad esempio esordio con sintomatologia non focale, oppure ictus in territori vascolari multipli (Katz et al., 2020).

A causa del più alto tasso di complicanze cardio/cerebrovascolari, il paziente affetto da COVID-19 dovrà essere monitorizzato sul piano neurologico, e se sottoposto a ventilazione meccanica dovranno essere eseguite finestre neurologiche ogni 8 ore per monitorarne lo stato.

I pazienti con sospetto ictus dovrebbero essere valutati da esaminatori esperti (idealmente dal neurologo) prima delle neuroimmagini, al fine di minimizzare il rischio infettivo durante il trasporto (Smith et al., 2020).

Non vi sono studi specifici sulla sicurezza della trombolisi sistemica con attivatore tissutale del plasminogeno (tPA, alteplase) nei pazienti affetti da COVID-19, tuttavia dati aneddotici non sembrano avanzare particolari perplessità (Lodigiani et al., 2020).

Purtroppo, la positività al SARS-CoV-2 del paziente con esordio acuto di disturbi neurologici focali tende a provocare ritardi nel percorso sia diagnostico che terapeutico, in particolare ritardi nell'accesso alle neuroimmagini e ritardi nella somministrazione del trattamento, dovuti alla necessità di contenimento dell'infezione (Siegler et al., 2020).

Per tale ragione è necessario che in ogni centro vi sia un percorso ictus ben delineato anche per il paziente SARS-CoV-2 positivo.

Il percorso ictus del paziente positivo dovrebbe prevedere anche l'eventuale accesso al trattamento locoregionale con trombectomia meccanica (MT) qualora risultasse presente un'occlusione di grosso vaso e siano rispettati i criteri di inclusione all'esecuzione della procedura.

Può essere ragionevole non proporre la MT alla maggior parte dei pazienti con COVID-19 sottoposti a gestione avanzata della ventilazione per sindrome

da distress respiratorio acuto o sottoposti ad ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), a causa dell'elevata mortalità della patologia di base.

Quando sussista una chiara indicazione alla MT (che si svolge in sale di radiologia interventistica a pressione positiva) in pazienti SARS-CoV-2 (o sospetti tali) è stato suggerito che il paziente debba, se indicato, essere precocemente intubato, o in alternativa indossare una mascherina FFP2, al fine di minimizzare il rischio di aerosolizzazione e diffusione del virus (Smith et al., 2020).

## MENINGOENCEFALITI

E' stato ipotizzato che il virus possa penetrare nel sistema nervoso centrale attraverso il bulbo olfattivo (la cui colonizzazione potrebbe essere responsabile dell'anosmia) e causare una meningoencefalite infettiva. I sintomi più frequenti, come nel caso di meningoencefaliti da agenti infettivi, sono febbre, dispnea, astenia e cefalea con alterazioni dello stato mentale e/o sintomi neurologici focali.

Nel sospetto di una meningoencefalite sarà necessario eseguire esami di neuroimmagini, idealmente tramite RM encefalo e, una volta escluse controindicazioni, procedere ad una rachicentesi diagnostica.

All'esame liquorale si riscontrano generalmente iperprotidorrachia e linfocitosi, nonché elevati livelli di IgG. L'indagine con RT-PCR (Real Time-Polymerase Chain Reaction) può evidenziare la presenza di copie del virus nel liquido cefalorachidiano (Moriguchi et al., 2020; Huang et al., 2020).

I pazienti con meningoencefalite COVID-19-relata descritti in letteratura sono stati trattati nella maggior parte dei casi con idrossiclorochina, antivirali, azitromicina, o una combinazione degli stessi.

In alcuni casi sono state implementate procedure come la plasmaferesi o la ventilazione invasiva.

La maggior parte dei pazienti (72%) è andata incontro a recupero, con un tasso di mortalità del 17%. (Mondal et al., 2020)

## RIACUTIZZAZIONE DI PATOLOGIE NEUROLOGICHE DI BASE

L'infezione da SARS-CoV-2 può provocare un peggioramento della patologia di base in pazienti con patologie neurologiche croniche come la miastenia gravis (MG) o la sclerosi laterale amiotrofica (SLA). In particolare, nel caso della MG, come ogni infezione la COVID-19 può scatenare una crisi miastenica.

Un altro fattore di rischio per lo sviluppo di una crisi miastenica è ad esempio l'uso di antibiotici macrolidi o dell'idrossiclorochina, frequentemente utilizzati nel trattamento dei pazienti SARS-CoV-2+, ma sconsigliati nel paziente con MG a causa della possibile esacerbazione della malattia di base.

In una serie di 91 casi presenti in letteratura di pazienti con MG che hanno sviluppato COVID-19, 36 (40%) hanno sviluppato una crisi miastenica, ed è stato eseguito lo stesso trattamento utilizzato nella crisi miastenica non legata al coronavirus, con immunoglobuline ev, plasmaferesi o steroidi.

Di questi 91 pazienti, 39 (40%) sono stati dimessi al domicilio, 22 (24%) sono deceduti a causa dell'infezione da SARS-CoV-2 (Muppidi et al., 2020).

## CONCLUSIONI

Le complicanze neurologiche nel paziente affetto da COVID-19 sono frequenti, ed è necessario un alto livello di attenzione e monitoraggio per una precoce diagnosi e terapia delle stesse.

Non tutti i centri che si occupano della cura dei pazienti con SARS-CoV-2 dispongono di un neurologo h24 e, laddove il consulto specialistico non fosse disponibile, la telemedicina offre un sistema di supporto sicuro ed efficace per gli ospedali in epoca di pandemia: permette procedure mediche di alta qualità, limita i potenziali di contagio nei trasporti inter-ospedalieri e permette di risparmiare sia dispositivi di protezione individuale che servizi di trasporto d'emergenza.

Quando possibile, questa modalità di lavoro dovrebbe essere implementata o potenziata, al fine di permettere l'accesso alle migliori cure anche ai pazienti affetti da COVID-19 (Hubert et al., 2021).

# BIBLIOGRAFIA

- Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2020 Aug 25;1–38. doi: 10.1007/s00415-020-10124-x. Epub ahead of print. PMID: 32840686; PMCID: PMC7445716.
- Aguiar de Sousa D, Sandset EC, Elkind MSV. The Curious Case of the Missing Strokes During the COVID-19 Pandemic. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):1921-1923. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030792. Epub 2020 May 29. PMID: 32466737; PMCID: PMC7282410.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)—symptoms. Published April 17, 2020. Accessed January 18, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
- Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. 2020 Jun 2;94(22):959-969. doi: 10.1212/WNL.0000000000009566. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32284362.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32294339; PMCID: PMC7179967.
- Huang YH, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:149. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.012. Epub 2020 May 6. PMID: 32387508; PMCID: PMC7202824.
- Hubert GJ, Corea F, Schlachetzki F. The role of telemedicine in acute stroke treatment in times of pandemic. *Curr Opin Neurol*. 2021 Feb 1;34(1):22-26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000887. PMID: 33230037.
- Katz JM, Libman RB, Wang JJ, Sanelli P, Filippi CG, Gribko M, Pacia SV, Kuzniecky RI, Najjar S, Azhar S. Cerebrovascular Complications of COVID-19. *Stroke*. 2020 Sep;51(9):e227-e231. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031265. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32757751; PMCID: PMC7467046.
- Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, Bolognini F, Messie J, Khalil A, Gaudemer A, Carré S, Alleg M, Lecocq C, Schmitt E, Anxionnat R, Zhu F, Jager L, Nesser P, Mba YT, Hmeydia G, Benzakoun J, Oppenheim C, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, Comby PO, Ricolfi F, Thouant P, Boutet C, Fabre X, Forestier G, de Beaupaire I, Bornet G, Desal H, Boulouis G, Berge J, Kazémi A, Pyatigorskaya N, Lecler A, Saleme S, Edjlali-Goujon M, Kerleroux B, Constans JM, Zorn PE, Mathieu M, Baloglu S, Ardellier FD, Willaume T, Brisset JC, Caillard S, Collange O, Mertes PM, Schneider F, Fafi-Kremer S, Ohana M, Meziani F, Meyer N, Helms J, Cotton F. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology*. 2020 Sep 29;95(13):e1868-e1882. doi: 10.1212/WNL.0000000000010112. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32680942.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253535; PMCID: PMC7134551.
- Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Koralknik IJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Nov;7(11):2221-2230. doi: 10.1002/acn3.51210. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33016619; PMCID: PMC7664279.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Bertuzzi A, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32353746; PMCID: PMC7177070.
- Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, Lahiri D. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol*. 2020 Dec 26:1–14. doi: 10.1007/s13365-020-00923-3. Epub ahead of print. PMID: 33367960; PMCID: PMC7765701.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251791; PMCID: PMC7195378.
- Muppidi S, Guptill JT, Jacob S, Li Y, Farrugia ME, Guidon AC, Tavee JO, Kaminski H, Howard JF Jr, Cutter G, Wiendl H, Maas MB, Illa I, Mantegazza R, Murai H, Utsugisawa K, Nowak RJ; CARE-MG Study Group. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):970-971. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30413-0. PMID: 33212055.
- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, González E, Redondo-Peñas I, Perona-Moratalla AB, Del Valle-Pérez JA, Gracia-Gil J, Rojas-Bartolomé L, Ferial-Vilar I, Monteagudo M, Palao M, Palazón-García E, Alcahut-Rodríguez C, Sopelana-Garay D, Moreno Y, Ahmad J, Segura T. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32482845; PMCID: PMC7668545.
- Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznaï B. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst*. 2020 Jun;25(2):204-207. doi: 10.1111/jns.12382. Epub 2020 May 26. PMID: 32388880; PMCID: PMC7273104.
- Siegler JE, Zha AM, Czup AL, Ortega-Gutierrez S, Farooqui M, Liebeskind DS, Desai SM, Hassan AE, Starosciak AK, Linfante I, Rai V, Thon JM, Then R, Heslin ME, Thau L, Khandelwal P, Mohammed MH, Haussen DC, Nogueira RG, Jillella DV, Nahab F, Kaliev A, Nguyen TN, Zaidat O, Jovin TG, Jhadav AP. Influence of the COVID-19 Pandemic on Treatment Times for Acute Ischemic Stroke: The Society of Vascular and Interventional Neurology Multicenter Collaboration. *Stroke*. 2021 Jan;52(1):40-47. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032789. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33250041.
- Smith MS, Bonomo J, Knight WA 4th, Prestigiacomo CJ, Richards CT, Ramser E, Adeoye O, Bertsch S, Shirani P, Vagal A, Fichtenbaum CJ, Housholder A, Khatri P, Kleindorfer DO, Broderick JP, Grossman AW. Endovascular Therapy for Patients With Acute Ischemic Stroke During the COVID-19 Pandemic: A Proposed Algorithm. *Stroke*. 2020 Jun;51(6):1902-1909. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029863. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32352910; PMCID: PMC7199768.
- Sweid A, Hammoud B, Bekelis K, Missios S, Tjoumakaris SI, Gooch MR, Herial NA, Zarzour H, Romo V, DePrince M, Rosenwasser RH, Jabbour P. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. *Int J Stroke*. 2020 Oct;15(7):733-742. doi: 10.1177/1747493020937189. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32501751; PMCID: PMC7534206.
- Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jul;163(1):3-11. doi: 10.1177/0194599820926473. Epub 2020 May 5. PMID: 32369429.
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574-2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302082; PMCID: PMC7182017.

**Giuseppe Quintaliani**

**Francesco Patera**

**M. Gaburri**

## COVID19 E RENE

### INTRODUZIONE

L'epidemia da SARS-CoV-2 a causa del suo diffondersi tumultuoso e alla grave crisi planetaria che sta provocando, ha portato a un enorme sforzo nel campo della ricerca <sup>(1)</sup>.

In questo contesto è stato rilevato anche un coinvolgimento renale significativo.

Schematizzando è possibile racchiudere il rapporto SARS-CoV-2-Rene in tre aree:

- 1) Il paziente con SARS-CoV-2 che sviluppa insufficienza renale acuta (acute kidney injury (AKI))
- 2) Il paziente dializzato cronico a rischio di contagio e/o contagiato
- 3) Il trapiantato o il trapiantando renale a rischio di contagio e/o già contagiato.

### IL PAZIENTE ACUTO

Dal punto di vista epidemiologico esistono lavori che riportano diverse percentuali di coinvolgimento renale.

L'interessamento renale può essere fatto risalire alla tempesta citochinica innescata dal virus e alla enorme presenza di recettori ACE nel parenchima renale. I recettori ACE sono la porta di ingresso del virus nell'organismo e nel rene sono presenti quasi 100 volte più numerosi che nel polmone <sup>(2)</sup>.

L'ACE2 è espresso principalmente in sede apicale delle cellule tubulari prossimali e, in minor misura, sulla superficie dei podociti. Sappiamo che l'attivazione del RAAS è in grado di innescare una serie di alterazioni che aumentano la permeabilità vascolare, fino alla attivazione citochinica e formazione di trombi endovascolari <sup>(3)</sup>.

La scoperta del virus a livello renale ha evidenziato come, secondo Areila Benigni del Mario Negri, "i danni ai reni, al fegato, al cuore, al cervello, che si

ritenevano conseguenza del malfunzionamento dei polmoni, del ridotto apporto di ossigeno, sono invece causati direttamente del virus".

Come nei polmoni, anche nel rene il virus "danneggia la superficie dei vasi sanguigni, facendo staccare le cellule, creando dei forellini", spiega Benigni.

Il sangue coagula per ripararli e si crea l'infiammazione, con la risposta del sistema immunitario.

"Questo accade in particolare nel filtro renale, le cui maglie si allargano lasciando passare le proteine nelle urine". Non è un caso che il 30, 40 per cento dei pazienti gravi accusi anche insufficienza renale.

I segni di un coinvolgimento acuto del rene sono vari. In uno studio si rilevava infatti la presenza, all'ingresso in ospedale, di una proteinuria significativa nel 43,9%, un'ematuria del 26,7%, un rialzo dell'azotemia del 14% e un aumento della creatina plasmatica del 13,3%.

Durante il ricovero il 5,1 % dei pazienti sviluppava insufficienza renale acuta (AKI) secondo criteri KDIGO.

Il dato più interessante riguarda la mortalità intraospedaliera che risultava significativamente aumentata grazie a tutte le alterazioni renali descritte: dalla proteinuria, all'ematuria, fino agli stadi più gravi di AKI (stadio III). Il dato era aggiustato per fattori confondenti quali età, comorbidità, gravità della malattia e sesso <sup>(4)</sup>.

Si sottolinea quindi come la presenza di proteinuria sia un segnale molto importante da tenere d'occhio e valutare con attenzione.

Infatti le altre caratteristiche come il rialzo dell'azotemia e un aumento della creatinina plasmatica potrebbero essere anche secondarie ad un IRA da altre cause.

Infatti, dal punto di vista patogenetico un paziente con COVID può sviluppare AKI per molti motivi. Si tratta di cause prettamente funzionali (pre-renale) quali la disidratazione, l'assunzione di ACE inibitori con diarrea (uno dei sintomi principali di COVID), oppure grazie all'effetto diretto sul rene.

Anche la compromissione polmonare che arriva fino ad un ARDS può portare a una redistribuzione dei liquidi e ad alterazioni della distribuzione idrica tra compartimento intra ed extracellulare che possono coinvolgere il rene tanto da provocare una insufficienza pre-renale.

Il tutto deve essere attentamente valutato anche in relazione all'età dei pazienti. In quelli con una modesta IRC è spesso presente e le alterazioni descritte possono venire ad aggravare un quadro già compromesso di base.

Un punto fondamentale è quindi la corretta gestione dell'equilibrio idrico spesso alterato anche dalla riduzione del senso di sete. Un quadro di disidratazione può, in queste condizioni, passare facilmente da una insufficienza renale funzionale ad una organica.

Se la gravità del paziente aumenta, parallelamente aumentano le cause di AKI <sup>(5)</sup>.

Infatti, la tempesta citochinica che già in passato, nei modelli di sepsi aveva dimostrato di coinvolgere direttamente il rene tramite squilibri regionali della perfusione che provocano disfunzione renale, potrebbe contribuire anche in questo contesto, al danno renale <sup>(6)</sup>.

Se il paziente va in shock e in multi-organ failure (MOF) e/o CID (coagulopatia intravascolare disseminata) con relativa ipoperfusione d'organo, la probabilità di AKI aumenta.

Esistono poi altri motivi quali ad esempio la stessa intubazione che per uno squilibrio pressorio addomino/toracico induce alterazione della perfusione a livello renale.

La stessa ipossia in corso di ARDS può determinare AKI.

Infine esiste il cosiddetto "cross-talk" tra rene, polmone e cuore (e recentemente cervello) per cui un danno di un organo può portare a danno a distanza negli altri organi.

Quindi la secrezione di cito e chemochine da parte di un organo in sofferenza (in questo caso il polmone), si ripercuote a distanza su un altro organo (in questo caso prevalentemente cuore, rene e cervello) che porta alla compromissione di entrambi <sup>(7) (8)</sup>.

Sono riportate inoltre anche nel 15% dei casi di COVID-19 in terapia intensiva, rhabdmiolisi grave, altra possibile causa di AKI

Per quanto riguarda la tossicità renale da farmaci che è sempre in "agguato" nella pratica clinica di pazienti casi complessi, non si segnalano per il momento significative alterazioni della funzione renale con gli antivirali in uso; i dati disponibili ad oggi sono del tutto inadeguati per trarre conclusioni valide a riguardo <sup>(9)</sup>.

Dal punto di vista terapeutico, i pazienti con AKI e SARS-CoV-2 hanno diverse possibilità.

A seconda della gravità ci sono pazienti per i quali è necessaria solamente una terapia medica (in particolare l'ottimizzazione del bilancio idrico, la terapia diuretica, la nutrizione e l'attenzione ai farmaci nefrotossici), e pazienti che hanno un'AKI grave che necessita di terapia sostitutiva renale extracorporea.

Bisogna tenere presente che il paziente con AKI e SARS-CoV-2 ha un obiettivo terapeutico diverso rispetto al paziente che ha un'AKI di altra natura.

Le tecniche extracorporee oltre alla depurazione delle tossine uremiche, sono in grado di rimuovere anche molecole di diversa origine come farmaci tossici e come le citochine.

In questo contesto proprio la rimozione delle citochine dal sangue potrebbe essere un obiettivo terapeutico fondamentale al pari della terapia anti recettoriale.

Le modalità "classiche" da sempre usate nei pazienti critici, sono modalità a bassa efficienza protratte per molte ore che basano la depurazione essenzialmente su due principi: quello diffusivo (dialisi) e quello

convettivo (emofiltrazione), o la combinazione dei due. A seconda delle tecniche è possibile la rimozione di diverse molecole tossiche, tra le quali le citochine (IL-6, IL 8, IL 10 ecc..) con il processo convettivo ad alti volumi. <sup>(10)</sup>

Altre tecniche sono da tempo oggetto di studio nella sepsi. In tutti questi lavori sono state rilevate concentrazioni di IL-6 significativamente minori dopo l'utilizzo delle tecniche descritte. <sup>(11) (12) (13) (14) (15)</sup>

Ad esempio, uno studio pilota italiano ha arruolato 39 pazienti con infezione da SARS-CoV-2, che avevano sviluppato un AKI che richiedeva RRT (AKI-D). Tutti i pazienti avevano ricevuto almeno un ciclo di trattamento tale da poter funzionare sia con diffusione, sia con convezione, sia con adsorbimento di citochine tra le quali l'interleuchina 6.

Essendo uno studio pilota non aveva la potenza necessaria a dimostrare un significativo impatto sulla mortalità, anche se i dati hanno confermato una riduzione degli indici di gravità e una mortalità minore di quella aspettata. <sup>(16)</sup>

Altri lavori in cui sono state utilizzate tecniche analoghe hanno confermato che la precocità dell'intervento può essere molto importante. <sup>(17)</sup>

In ogni caso non ci sono ad oggi dati che pongano una evidenza chiara sull'utilizzo di tecniche diverse da quelle classiche.

Infatti il razionale per il loro utilizzo deriva da studi in contesti diversi dal COVID-19, per cui, al momento, l'utilizzo è lasciato all'esperienza dei vari centri e alle necessità del singolo caso. <sup>(18)</sup>

L'outcome dei pazienti con AKI e COVID è purtroppo negativo con tassi di mortalità elevati attorno anche al 60-80%. <sup>(3) (19) (20)</sup>

Ma si deve sottolineare come, in ogni caso di AKI, sia fondamentale il follow up per i pazienti con SARS-CoV-2 e AKI che sono sopravvissuti.

Avere un'AKI è infatti correlato a un aumentato rischio di mortalità e morbilità a medio e lungo termine. <sup>(21)</sup>

## PAZIENTI CON NEFROPATIA CRONICA

Non ci sono molti dati a questo proposito. Sappiamo anche che nella IRC c'è una ridotta risposta immunitaria (che li rende più soggetti a contrarre infezioni), ma che potrebbe essere protettiva in corso da infezione da SARS-CoV-2.

Tuttavia lo stato di immunodepressione dell'uremia potrebbe permettere al virus una estrinsecazione subdola, con sintomi sfumati e contemporaneamente una replicazione veloce e più fatale che in altri pazienti.

Se l'estrinsecazione clinica dell'infezione COVID-19 diventa manifesta, la particolare fragilità del paziente nefropatico è un fattore di rischio molto serio per la mortalità. Dai dati dell'ISS tra le persone decedute per SARS-CoV-2 il 21% era affetto da IRC e il 2% era in dialisi.

Questo stato di cose ha favorito il ricorso ai nuovi mezzi informatici per permettere di mantenere il contatto con i pazienti cronici.

Sappiamo che il lockdown ha ridotto il rischio di infezioni e quindi il ricorso alla telemedicina (TM) ha avuto un ruolo fondamentale nel ridurre le visite in ambienti pericolosi per la diffusione del virus.

È questo un approccio ormai mondiale anche se non frequente, ma l'impulso che è stato dato è ormai inarrestabile tanto che sono state emanate norme, italiane, per l'uso della telemedicina a livello di conferenza stato - regioni. <sup>(22)</sup>

Inoltre queste esperienze hanno reso manifesto la fattibilità di tale approccio, anche per le visite che comportino valutazione degli esami, dieta e controllo della terapia. <sup>(23)</sup>

## PAZIENTI NEFROPATICI DIALIZZATI

Si tratta di un tipo di paziente che può essere un "cavallo di Troia" del virus sia verso l'ambulatorio di emodialisi, provenendo dal domicilio, sia verso i parenti stessi del paziente, potendo egli riportare l'infezione tra le mura domestiche.

Si tratta infatti di persone che, per definizione,

dovendosi recare presso il centro dialisi più volte alla settimana, non possono aderire pienamente alle misure di distanziamento sociale imposte dalla legge vigente.

Quindi una grande sfida nel corso di questa epidemia ha coinvolto la comunità nefrologica: la ri-organizzazione del programma di dialisi extracorporea per i pazienti affetti da insufficienza renale terminale.

La SIN fin dai primi accenni di pandemia ha stilato delle raccomandazioni <sup>(24)</sup> <sup>(25)</sup> sia per gli operatori <sup>(26)</sup> che per i centri cercando di ridurre il rischio legato alla concatenazione delle infezioni.

Infatti la promiscuità in sala dialisi, il cospicuo numero di operatori chiamati a svolgere il loro lavoro, lo stretto contatto dovuto all'uso di trasporti promiscui (ambulanze, taxi etc) furono da subito individuati come potenziali pericoli.

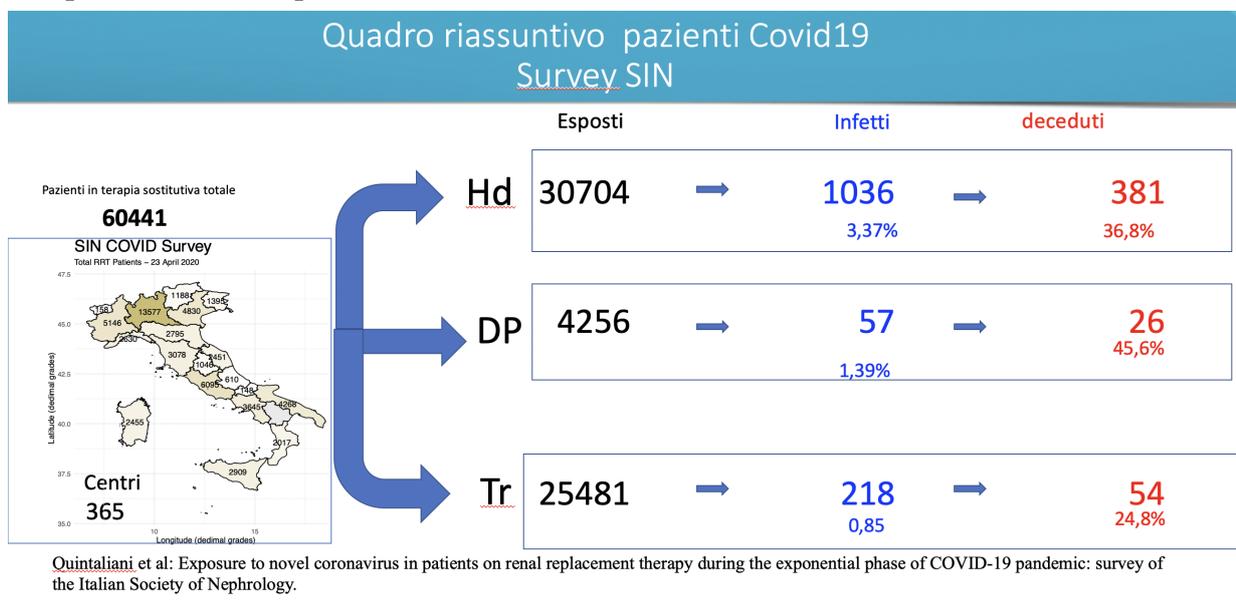
La SIN ha promosso una sorveglianza per valutare le caratteristiche, l'impatto e la distribuzione geografica dell'infezione da SARS-CoV-2 durante la fase esponenziale della pandemia e se le diverse

- È stato fornito equipaggiamento personale protettivo e guanti per tutto il personale e tutti i pazienti.
- 365 centri hanno predisposto un triage “di persona” e modificato le politiche di accesso;
- 227 centri (62%) hanno contattato sistematicamente i pazienti con triage telefonico durante l'intervallo interdialitico;
- 321 centri (88%) hanno modificato le politiche dei trasporti nei pazienti in HD, utilizzando trasporto individuale per casi sospetti e/o confermati.

Inoltre è stata confermata la variabilità regionale dell'incidenza con gradiente Nord-Sud, in pratica sovrapposta a quella della popolazione generale,

Un altro dato piuttosto interessante è stato che l'incidenza di SARS-CoV-2 era molto più alta nei pazienti in terapia sostitutiva, rispetto alla popolazione generale e che l'incidenza era più elevata in emodialisi che in dialisi peritoneale e in trapianto.

La domiciliarizzazione è quindi il segreto di un minore rischio di infezione, pur rimanendo alto il rischio di morte una volta contratta <sup>(28)</sup>.



tipologie di trattamento dell'insufficienza renale cronica terminale (emodialisi, dialisi peritoneale, trapianto renale) si associassero a differenti rischi di infezione da SARS-CoV-2 e di esiti della stessa.

Dai dati <sup>(27)</sup> è emerso che in tutti i centri partecipanti sono state adottate misure preventive:

Allo scopo il Ministero della Salute ha emanato una circolare a tutte le regioni per stimolare l'adozione, dove e quando possibile, della dialisi domiciliare <sup>(29)</sup>.

Una seconda analisi <sup>(30)</sup> ha permesso di approfondire alcuni aspetti arrivando a trarre degli avvertimenti utili per ridurre l'incidenza di SARS-CoV-2 nei

centri dialisi e che dipende da:

- La diffusione del virus nella popolazione;
- La diffusione del virus tra gli operatori (indicatore di diffusione nel centro);
- La durata del lockdown;
- Fenomeni locali

Parametri di attenzione sono:

- Incidenza nella popolazione di 230 casi per 100000 abitanti;
- Almeno 3 operatori infetti nel centro;
- Le misure di protezione e distanziamento sociale consigliate dalle società scientifiche (SIN, EDTA) sono in grado di abbattere rapidamente la diffusione dell'infezione nei centri;
- La letalità è probabilmente più elevata nei pazienti in terapia sostitutiva, ma presenta lo stesso andamento della popolazione generale.

## TRAPIANTO

Per quello che riguarda il trapianto, i dati sulla SARS-CoV-2 nei pazienti trapiantati sono ancora limitati. Esistono alcuni studi retrospettivi di coorte, che hanno selezionato portatori di trapianto renale in più paesi, che hanno mostrato come i pazienti affetti da COVID-19 fossero più anziani (56.2% > 60aa) e presenterebbero molte comorbidità quali: ipertensione arteriosa, diabete, obesità, malattie croniche cardiache e polmonari. Tra i fattori prognostici negativi per mortalità : leucocitopenia basale (riduzione CD3, CD4 e CD8), riduzione di eGFR di base, aumento LDH, IL6 e procalcitonina.

Frequente la comparsa di Insufficienza Renale Acuta (51%), richiesta di ventilazione assistita (29%); la mortalità totale (32%) e in ICU (51%) più elevata rispetto alla popolazione generale.

L'approccio terapeutico più comune è stato quello di ridurre la terapia immunosoppressiva (del 50-25%), mantenendo lo steroide (per prevenzione rigetto renale e ruolo nella terapia dei casi gravi di COVID-19), invariato l'approccio terapeutico per altri farmaci (antivirali, tocilizumab etc), frequente maggior ricorso ad antibiotici.

Nella prima fase della pandemia, si è notevolmente ridotto il numero dei trapianti renali effettuati in

tutto il mondo, attualmente in ripresa seppure con nuove precauzioni <sup>(31) (32)</sup>.

Esula da questo breve saggio la descrizione di come sia possibile e necessario cambiare la terapia e gli schemi <sup>(33)</sup>.

Sappiamo invece che il programma di trapianto non si è modificato e, se pur con diverse precauzioni, si continua a trapiantare anche in questo periodo di pandemia.

## VACCINAZIONE

Al momento attuale, la strategia sembra porre il nefropatico, sia in dialisi, che cronico in dialisi, nella lista di coloro che devono essere vaccinati con priorità, come sta avvenendo negli USA.

La SIN ha contatti stretti con ISS, AIFA e Ministero in modo da favorire questa pratica nel minor tempo possibile.

Come abbiamo visto il paziente nefropatico è un paziente fragile e la vaccinazione potrebbe contribuire e ridurre di molto la mortalità in questi gruppi di pazienti.

## CONCLUSIONI

Il rapporto tra SARS-CoV-2 e rene comporta numerose implicazioni. Il danno renale è frequente e comporta, a sua volta, grandi rischi di esito negativo. Il Nefrologo è uno degli specialisti più coinvolti da questa epidemia in tanti aspetti non solo clinici ma anche organizzativi e logistici.

Infatti i dati, sia nel settore della dialisi, ma anche nel cronico e nel trapianto, hanno messo in evidenza che solo con una riorganizzazione dei percorsi, una logistica che coinvolga i trasporti dei dializzati, un riallocazione delle stanze di dialisi con adatti protocolli e percorsi, si può arrivare a frenare la diffusione in ambienti chiusi e di difficile aereazione.

Inoltre, come abbiamo visto nei trattamenti nei pazienti acuti, la competenza nefrologica potrebbe contribuire significativamente non solo alla gestione della problematica renale in se, ma alla gestione in toto del paziente con SARS-CoV-2 e al miglioramento dell'outcome generale.

# BIBLIOGRAFIA

1. Viglione G. Tens of thousands of scientists are redeploying to fight coronavirus. *Nature*. 2020 Mar 27.
2. Ye M, Wysocki J, William J, et al. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3067-75.
3. Aris Tsalouchos, Maurizio Salvadori Nefropatia associata al SARS-CoV-2: Cosa sappiamo finora. *G Clin Nefrol Dial* 2020; 32: 102-106 DOI: 10.33393/gcnd.2020.2166.
4. Cheng Y, Luo , Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Mar 20. pii: S0085-2538(20)30255-6.
5. Hua Su, Ming Yang, Cheng Wan, Li-Xia Yi, Fang Tang, Hong-Yan Zhu, Fan Yi, Hai-Chun Yang, Agnes B. Fogo, Xiu Nie and Chun Zhang Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China *Kidney Int*. 2020 Apr 9.
6. Claudio Ronco , Thiago Reis, Silvia De Rosa , Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum *Blood Purif* March 2020.
7. Damon M, Cleh'h C., Adrie C, Argaud L., Allaouchiche B., Azoulay E., Bouadma L., Garrouste-Orgeas M., Haouache H., Schwebel C., Goldgran-Toledano D., Khallel H., Dumenil AS, Jamali S, Souweine B., Zen Fi, Cohen Y., Timsit JF Acute Respiratory Distress Syndrome and Risk of AKI among Critically Ill Patients *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug 7; 9(8): 1347–1353.
8. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, Mireles-Cabodevila E, Krishnan S, Duggal A. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019 Jul 1;9(1):74.
9. Hassan Izzedine 1 , Kenar D Jhaveri 2 , Mark A Perazella COVID-19 Therapeutic Options for Patients With Kidney Disease *Kidney Int* . 2020 Mar 30;S0085-2538(20)30349-5.
10. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, Foml LG. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care*. 2019 May.
11. Turani F, Barchetta R, Falco M, Busatti S, Weltert L. Continuous Renal Replacement Therapy with the Adsorbing Filter oXiris in Septic Patients: A Case Series. *Blood Purif*. 2019;47 Suppl 3:1-5.
12. Ronco C, Reis T, De Rosa S Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum *Blood Purif*. 2020 Mar 13:1-4.
13. Stahl K, Schmidt BMW, Hoepfer MM3, Skripuletz T, Möhn N, Beutel G, Eder M, Welte T, Ganser 9, Falk CS, Koenecke C, David S Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. *J Crit Care*. 2020 Feb 19;57:124-129
14. Bottari G, Merli P, Guzzo I, Stoppa F, Ruggeri A, Di Nardo M, Del Bufalo F, Galaverna F, Corrado C, Locatelli F. Multimodal Therapeutic Approach of Cytokine Release Syndrome Developing in a Child Given Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Infusion. *Crit Care Explor*. 2020 Jan 29;2(1).
15. Yimin Zhang a, Liang Yu a, LingLing Tang b, Mengfei Zhu b, Yanqi Jin a, Zhouhan Wang a, Lanjuan Li a, A Promising Anti-Cytokine-Storm Targeted Therapy for COVID-19: The Artificial-Liver Blood-Purification System Engineering (Beijing). 2020 Mar 20
16. Villa G, Romagnoli S, De Rosa S, Greco M, Resta M, Pomarè Montin D, Prato F, Patera F, Ferrari F, Rotondo G, Ronco Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: a pilot study. *Crit Care*. 2020 Oct 12;24(1):605.
17. Swol J., Lorusso R. Additive treatment considerations in COVID-19 – the clinician’s perspective on extracorporeal adjunctive purification techniques *Artif Organs*. 2020 Jun 9 .
18. <https://sinality.org/coronavirus/> .
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang Whet al China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
20. Effect of continuous renal replacement therapy on all-cause mortality in COVID-19 patients undergoing invasive mechanical ventilation: a retrospective cohort study Yi Yang\*, Jia Shi\*, Shuwang Ge\*, Shuiming Guo, Xue Xing, Yanan Wang, Anying Cheng, Qingquan Liu, Junhua Li, Yong Ning, Fan He#, Gang Xu *MedRxiv* March 20, 2020.
21. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, Toussaint ND, Bellomo R Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int*. 2019 Jan;95(1):160-172.
22. [https://www.linkedin.com/pulse/telemedicina-non-si-torna-ni%C3%B9-indietro-pubblicate-le-di-giambelluca/?fbclid=IwAR1UTx\\_01KOXEwzFowNOoDuBhC33wx5uVIGzxl3mVfNfIdARlZs8DjHd7E](https://www.linkedin.com/pulse/telemedicina-non-si-torna-ni%C3%B9-indietro-pubblicate-le-di-giambelluca/?fbclid=IwAR1UTx_01KOXEwzFowNOoDuBhC33wx5uVIGzxl3mVfNfIdARlZs8DjHd7E) .
23. White CA, Kappel JE, Levin A, Moran SM, Pandeya S, Thanabalasingam SJ; CSN COVID-19 Rapid Response Team. Management of Advanced Chronic Kidney Disease During the COVID-19 Pandemic: Suggestions From the Canadian Society of Nephrology COVID-19 Rapid Response Team. *Can J Kidney Health Dis*. 2020 Jul 19;7:2054358120939354. doi: 10.1177/2054358120939354. PMID: 32733692; PMCID: PMC7372621.
24. <https://sinality.org/wp-content/uploads/2020/02/Coronavirus-Dialisi.pdf>
25. [https://sinality.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID\\_guidelines\\_1703\\_finale.pdf](https://sinality.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_1703_finale.pdf)
26. <https://sinality.org/wp-content/uploads/2020/03/EmergenzaCovidDialisiSIN.pdf>
27. Quintaliani G, Reboldi G, Di Napoli A, Nordio M, Limido A, Aucella F, Messa P, Brunori Exposure to novel coronavirus in patients on renal replacement therapy during the exponential phase of COVID-19 pandemic: survey of the Italian Society of Nephrology. G; Italian Society of Nephrology COVID-19 Research Group.
28. Scarpioni R, Manini A, Chiappini P. Remote patient monitoring in peritoneal dialysis helps reduce risk of hospitalization during Covid-19 pandemic. *J Nephrol*. 2020 Dec;33(6):1123-1124. doi: 10.1007/s40620-020-00822-0. PMID: 32780306; PMCID: PMC7417857.
29. <https://sinality.org/wp-content/uploads/2020/04/MinisteroSalute-NOTA-X-ASSESSORI-prot.pdf>
30. Nordio M, Reboldi G, Di Napoli A, Quintaliani G, Alberici F, Postorino M, Aucella F, Messa P, Brunori G; Risk factors and action thresholds for the novel coronavirus pandemic. Insights from the Italian Society of Nephrology COVID-19 Survey. Italian Society of Nephrology COVID-19 Research Group. *J Nephrol*. 2021 Jan 2. doi: 10.1007/s40620-020-00946-3.
31. Paolo Cravedi, Cheng Aileen X, Wang Umberto Maggiore, Ilaria Gandolfini et al COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium *Am J Transplant*. 2020;00:1–9.
32. Ashish Kataria, MD, Idris Yakubu, PharmD, Ryan Winstead, PharmD, Madan Gowda, MD, and Gaurav Gupta, MD COVID-19 in Kidney Transplantation: Epidemiology, Management Considerations, and the Impact on Kidney Transplant Practice *Transplantation Direct* 2020;6: e582;. Published online 15 July, 2020.
33. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, Maffei C, Possenti S, Piva S, Latronico N, Focà E, Castelli F, Gaggia P, Movilli E, Bove S, Malberti F, Farina M, Bracchi M, Costantino EM, Bossini N, Gaggiotti M, Scolari F; Brescia Renal COVID Task Force. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Rep*. 2020 Apr 4;5(5):580-585. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.001. PMID: 32292866; PMCID: PMC7128395.

Enza Giglione

## SARS-COV-2 IN ETÀ PEDIATRICA

### EPIDEMIOLOGIA SARS-CoV-2

La reale prevalenza di SARS-CoV-2 in età pediatrica, così come nella popolazione adulta, non è conosciuta, tuttavia dalle attuali evidenze scientifiche, sembra che tale infezione nella popolazione pediatrica, si manifesti con quadri clinici molto meno severi rispetto agli adulti <sup>(1)</sup>.

Da uno studio del CDC degli USA su 149760 casi, pubblicato in aprile 2020, il 73% dei bambini SARS-CoV-2 positivi presentava almeno uno dei sintomi clinici che sono alla base del sospetto diagnostico (febbre, tosse e dispnea), mentre negli adulti tale percentuale era del 93%.

Il tasso di ospedalizzazione era molto maggiore nei bambini al di sotto dell'anno di età (range stimato 15%-62%), mentre nella fascia di età superiore il range stimato era del 4,1%-14% <sup>(2)(3)</sup>.

Dai dati dell'Istituto Superiore di Sanità del 14 maggio 2020, dei 29692 deceduti positivi all'infezione SARS-CoV-2, sono stati rilevati 3 casi relativi alla fascia di età 0-19 aa.

L'indice di letalità del COVID-19 è quindi pari a 0,06% nella fascia di età 0-15 aa, rispetto al 16% negli ultra quindicenni.

Va comunque posta particolare attenzione in caso di lattanti sotto l'anno di età <sup>(4)</sup>.

Dai precedenti report la popolazione pediatrica sembrava non essere colpita se non in misura minore dall'infezione SARS-CoV-2, sebbene questo possa essere dovuto a una mancata diagnosi, vista la prevalenza di casi asintomatici in età pediatrica <sup>(5)(6)</sup>.

### MIS-C DEFINIZIONE DI UNA NUOVA ENTITÀ'

Nell'ultima metà di aprile 2020 è stata descritta per la prima volta una nuova sindrome denominata MIS-C ovvero Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, comparsa per la prima volta in Inghilterra e Italia, successivamente a New York e nel resto dell'America <sup>(7)(8)</sup>.

Inizialmente le caratteristiche di questa sindrome ricordavano quelle di altre entità conosciute (**FIGURA 1**), come la Malattia di Kawasaki, la Sindrome da Shock tossico, la Linfoistocitosi emofagocitica e la Sindrome da attivazione macrofagica (MAS) <sup>(9)</sup>.

Questi dati hanno indotto la comunità medico-scientifica nazionale e internazionale a effettuare studi e approfondimento a riguardo.

In data 15 maggio 2020 lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha pubblicato a tal proposito un Rapid Risk Assessment in cui vengono riportati 230 casi sospetti (età media 7-8 aa fino a 16 aa) in Unione Europea e Regno Unito, con due decessi.

Il quadro clinico era quello di un interessamento multisistemico grave, che ha richiesto in alcuni casi il ricovero in Terapia intensiva. Dati italiani e inglesi dimostrano che lo sviluppo di queste forme segue di 2-4 settimane il picco di infezione da SARS-CoV-2, per cui si ipotizza una patogenesi immunomediata (**FIGURA 2**).

I dati epidemiologici riguardanti la presentazione clinica dei bambini con MIS-C sono tuttavia limitati e in continua evoluzione.

In un campione di casi riportati in Inghilterra, Italia, Francia e Svizzera, la maggior parte dei pazienti non aveva fattori di comorbilità sottostanti.

Comparison of clinical and laboratory features of MIS-C with KD, KDSS, and TSS.

	Pediatric MIS-C	Kawasaki Disease (KD)	Kawasaki Disease Shock Syndrome (KDSS)	Toxic Shock Syndrome (TSS)
Age of affected children	Older (range 6 m–16 y)	Younger	Younger	Older
Hypotension	±	–	++	++
Mucous membrane involvement	±	+	+	±
Rash	+	+	+	Typically erythroderma
Desquamation	+	+	+	+
Altered mental status or encephalopathy	+	Rare	+	+
Vomiting, diarrhea, and/or abdominal pain	++	Rare	+	+
Respiratory distress	+	Rare	+	±
Myalgias	+	–	–	+
WBC differential	Neutrophilia, lymphopenia	Neutrophilia	Neutrophilia	Neutrophilia
Platelets	↓	↑	↓, normal, or ↑	↓
PT/PTT	↑	normal	normal or ↑	↑
Fibrinogen	↓, normal, or ↑	normal	normal, or ↑	↓

FIGURA 1: CHILDREN 2020

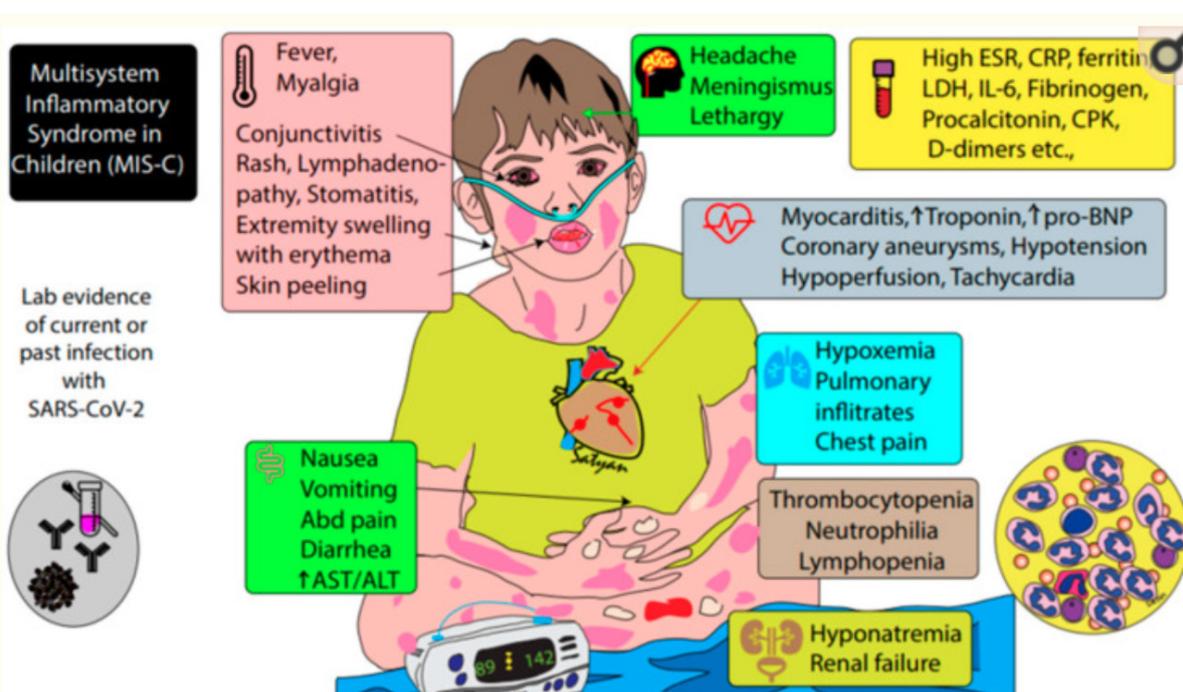


FIGURA 2: CDC HEALTH ALERT NETWORK MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN (MIS-C) ASSOCIATED WITH CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) [(ACCESSED ON 23 MAY 2020)]

Nella maggioranza dei casi i soggetti mostravano rialzo termico da più di 4 giorni, sintomi gastrointestinali quali vomito, dolore addominale, e/o diarrea; manifestazioni mucocutanee alla stregua della Malattia di Kawasaki (DK) come rash e congiuntivite; segni neurologici come irritabilità, cefalea, fino a quadri di encefalopatia.

In un piccolo numero la manifestazione di esordio è stata quella di un addome chirurgico con rilevazione alla laparotomia esplorativa di un quadro di adenomesenterite e peritonite.

Molti bambini hanno presentato ipotensione (52/70= 74%) che ha richiesto ricovero presso TIP per trattamento con inotropi e in alcuni casi per supporto ventilatorio non invasivo/invasivo a causa dell'insorgenza di distress respiratorio, secondario a un quadro di scompenso cardiaco.

Solo il 16% ha richiesto trattamento ECMO. L'esame ecocardiografico ha mostrato una ridotta funzionalità ventricolare cardiaca, anche se solo una minoranza di soggetti ha riportato insufficienza valvolare, dilatazione delle arterie coronariche, fino ad un franco quadro di aneurisma coronarico (4%).

Dal punto di vista laboratoristico è stato evidenziato un significativo aumento degli indici di flogosi, come PCR, VES, procalcitonina e/o ferritina.

Riscontri caratteristici sono stati inoltre: iponatriemia, ipoalbuminemia, segni di danno renale e di coinvolgimento pleurico, pericardico e peritoneale, a conferma di un danno infiammatorio sistemico.

Relativamente al coinvolgimento cardiaco, i valori di troponina e proBNP sono risultati significativamente elevati in una buona percentuale di pazienti (81% e 70% rispettivamente).

Anomalie ematologiche riscontrate sono state: neutrofilia, linfopenia, bassi o normali livelli di piastrine, D-dimero elevato, bassi livelli di fibrinogeno. Non sono stati riportati eventi trombotici <sup>(10)</sup>.

## COROLLARIO CLINICO

In relazione alla mancanza di definizione di caso condivisa e di definizione nosologica della MIS-C, il 15 maggio 2020 la WHO ha pubblicato un rapporto scientifico su MIS-C correlato a COVID-19, indicando una definizione di caso preliminare che include la compresenza dei seguenti criteri <sup>(11)</sup>:

- Fascia di età 0-19 aa con febbre  $\geq$  3 giorni
- Due dei seguenti sintomi
  - a) Rash cutaneo o congiuntivite bilaterale non purulenta o segni di infiammazione muco-cutanea (bocca, mani o piedi);
  - b) Ipotensione o shock;
  - c) Disfunzione del miocardio, pericardite, valvulite o anomalie coronariche, elevata troponina/NT-proBNT;
  - d) Evidenze di coagulopatia
  - e) Disturbi gastrointestinali acuti (diarrea, vomito, dolore addominale)
- Marker flogistici elevati (PCR, Procalcitonina)
- Assenza di evidente causa microbica di infiammazione, comprese sepsi batterica e sindrome da shock streptococcica
- Evidenza di infezione da COVID-19 (RT-PCR o sierologia positiva o test antigenico) o probabile contatto con pazienti COVID-19 positivi.

Da sottolineare come circa il 50—80% dei pazienti con MIS-C sviluppi segni di ipoperfusione sistemica fino a shock (tali pazienti possono infatti richiedere terapia con vasopressori), a differenza della Malattia di Kawasaki dove la percentuale si aggira solo intorno al 5% <sup>(12) (13)</sup>.

Un altro dato clinico di maggior riscontro nella MIS-C rispetto alla MK è rappresentato sicuramente dalla sintomatologia gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale da moderato a severo che può mimare nei casi estremi, quadri di enterite o addirittura appendicite) <sup>(14)</sup>.

Sulla base delle valutazioni dell'ECDC, una correlazione fra infezione da SARS-CoV-2 e insorgenza della MIS-C è plausibile; è necessaria tuttavia una casistica più ampia con criteri diagnostici solidi e condivisi, per una valutazione più accurata.

Attualmente non sono invece presenti evidenze epidemiologiche su larga scala di un incremento dell'incidenza della Malattia di Kawasaki, sia a livello nazionale che internazionale, durante la pandemia COVID-19 <sup>(15)</sup>.

Relativamente alla componente più temibile della MIS-C, ovvero il coinvolgimento cardiovascolare, l'etiopatogenesi di questa manifestazione non è ancora oggi chiara.

Sono stati ipotizzati e studiati diversi meccanismi che includono: danno miocardico diretto da infezione virale, infiammazione del tessuto miocardico, infarto del miocardio, ipossia con relativa apoptosi, danno microvascolare, tempesta citochinica <sup>(16)</sup>.

La disfunzione miocardica, il coinvolgimento coronarico e altri possibili fattori quali ipossia, alterazioni elettrolitiche e farmaci con azione sul QT, potrebbero predisporre questi pazienti all'insorgenza di aritmia <sup>(17) (18)</sup>.

Ricordiamoci che un prolungamento del QT può comparire nei pazienti critici con segni di infiammazione sistemica, febbre, alterazioni elettrolitiche o segni di ipossia, ma anche farmaci utilizzati nel trattamento anti-COVID-19 come idrossiclorochina ed azitromicina possono in alcuni casi determinare aritmie importanti, proprio per la loro possibile azione sul QT <sup>(19)</sup>.

Determinante appare quindi eseguire un ECG preliminare per calcolare un QTc, soprattutto in quei pazienti con sindrome da QT lungo o aritmie su base genetica <sup>(20)</sup>.

Ecco quindi che in presenza di pazienti con sospetta MIS-C, in caso di dolore toracico, tachicardia persistente, tachipnea o segni di scompenso cardiaco in genere, appare necessario il dosaggio di troponina, BNP/NT-pro-BNP, l'esecuzione di un ECG ed eventualmente di un ecocardiogramma, oltre che la consulenza di un cardiologo pediatrico.

Anche se pochi i dati ecocardiografici a nostra disposizione, essi mostrano infatti casi di miocarditi, valvuliti, pericarditi e dilatazioni coronariche <sup>(21)</sup>.

## APPROCCIO TERAPEUTICO

L'obiettivo del trattamento della MIS-C è quello di contrastare la risposta infiammatoria sistemica e ripristinare la funzionalità di organo, in modo da ridurre la mortalità e il rischio di sequele a lungo termine, come la formazione di aneurismi coronarici e lo scompenso cardiaco (FIGURA 3).

Il trattamento con antivirali come il Remdesivir (un nucleotide analogo con attività in vitro anti-SARS-CoV-2) potrebbe essere considerato, ma in particolare per i pazienti con RT-PCR positiva.

Gli studi mostrano una maggiore efficacia del farmaco, se utilizzato precocemente. Un razionale ha sicuramente l'antibiototerapia, visto che molti pazienti presentano una clinica e dei dati di laboratorio che fanno spesso pensare ad un quadro di sepsi.

Tuttavia gli autori consigliano la sospensione della stessa, nel momento in cui gli esami colturali sono negativi e viene posta diagnosi di MIS-C <sup>(22)</sup>.

## FOLLOW-UP

In un recente studio americano di Felstein et al. su 186 bambini con MIS-C, i dati mostrano che 8 pazienti hanno richiesto ECMO, e sono stati riportati 4 decessi. Dei 230 casi sospetti di MIS-C associati a COVID-19 riportati dall'European Centre for Disease Prevention and Control, 2 sono stati i decessi registrati <sup>(23)</sup>.

Attualmente non abbiamo sufficienti dati a disposizione per prevedere le future complicazioni nei pazienti con MIS-C correlata a COVID-19, ma possiamo sfruttare le conoscenze a nostra disposizione estrapolate da condizioni ragionevolmente simili, come quadri di miocarditi virali o la Malattia di Kawasaki.

Relativamente al follow-up e alle diverse raccomandazioni, quali terapia anticoagulante a lungo termine, riammissione a scuola o all'attività fisica, tutto questo dovrebbe essere individualizzato in base al paziente in questione e in particolare al grado di compromissione miocardica, alla specifica aritmia presente e ai valori dei biomarker cardiaci <sup>(24)</sup>.

Medication Class	Dose	Important Notes
IVIG [16,34]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If they meet KD criteria: 2 g/kg IV typically given in a single dose</li> <li>• If they meet SHLH criteria: 1–2 g/kg IV</li> </ul>	Use with caution if fluid overload, renal dysfunction. Consider alternate dosing strategy.
Aspirin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If they meet KD criteria: 30–50 mg/kg/d, decrease to 3–5 mg/kg/d once afebrile × 48 h</li> </ul>	Precaution in severe thrombocytopenia
Corticosteroids [34,39]	<p>For severe KD *:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dosing strategy 1: Methylprednisone 0.8 mg/kg BID IV for 5–7 d or until CRP normalizes followed by PO prednisone/prednisolone 2 mg/kg/d with wean over 2–3 w</li> <li>○ Dosing strategy 2: Methylprednisolone 10–30 mg/kg IV QD for 3 d followed by PO prednisone/prednisolone 2 mg/kg/d until d 7 or until CRP normalizes and then wean over 2–3 w</li> </ul> <p>For SHLH **</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Methylprednisone pulsed dosing of 30 mg/kg IV QD × 3 doses followed by 1 mg/kg IV q12 h, wean to be determined by peds rheumatology, immunology, or H/O</li> </ul>	Precaution if positive RT-PCR for SARS-CoV-2, suggesting active infection
Anakinra [16,34]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–6 mg/kg/day IV/SQ, length of therapy to be decided with input from pediatric rheumatology or immunology</li> </ul>	
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;30 Kg: 12 mg/kg IV</li> <li>• &gt;30 Kg: 8 mg/kg IV</li> </ul>	Trials ongoing for safety and efficacy in the setting of active coronavirus infection [40]

FIGURA 3: CHILDREN 2020

## BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19. Versione del 24 luglio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020).
2. Jonas F Ludvigsson. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr. Jun;109(6):1088-1095.*
3. Balasubramanian S, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children - What We Know So Far and What We Do Not. *Indian Pediatr. 2020 May 15;57(5):435-442.*
4. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19. Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2. Versione del 23 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).
5. CDC COVID-19 Response Team Coronavirus disease 2019 in children—United States, February 12–April 2, 2020. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2020;69:422–426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.*
6. Parri N, et al. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N. Engl. J. Med. 2020 doi: 10.1056/NEJMc2007617.*
7. Riphagen S, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.*
8. Verdoni L., et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.*
9. Natasha A Nakra, et al. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children, 2020 doi: 10.3390/children7070069.*
10. Belluck P. New inflammatory condition in children probably linked to coronavirus, study finds. *New York Times. May 13, 2020.*
11. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Geneva: WHO; 2020.
12. Feldstein LR, et al Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med. 2020;383(4):334–346.*
13. Whittaker E, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.10369.*
14. Tullie L, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health. 2020 doi: 10.1016/s2352-4642(20)30165-6.*
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
16. Tersalvi G, et al. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail. 2020.*
17. Driggin E, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol. 2020;75(18):2352–2371.*
18. Lazzarini Pietro E, et al. COVID-19, arrhythmic risk and inflammation: mind the gap! *Circulation. 2020 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293.*
19. Roden DM, et al. Considerations for Drug interactions on QTc interval in exploratory COVID-19 treatment. *J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2623–2624.*
20. Giudicessi JR, et al. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19) *Mayo Clin Proc. 2020.*
21. AAP CDC details COVID-19-related inflammatory syndrome in children. <https://www.aapublications.org/news/2020/05/14/covid19inflammatory051420>. Accessed 4 June 2020.
22. Wang M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res. 2020; 30:269–271.*
23. Feldstein LR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med. 2020;383(4):334–346.*
24. Pelliccia A, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) *Eur Heart J. 2018;40(1):19–33.*

Vittorio Cerotto

## GLI ACCESSI VENOSI: GESTIRE IL PRESENTE

Possiamo dividere le Degenze Ordinarie o i Presidi Ospedalieri in due categorie se consideriamo l'aspetto degli accessi vascolari: quelli che hanno a disposizione un servizio Ambulatoriale di Accessi Vascolari e quelli che non ne possono ancora disporre.

Lo stile organizzativo e l'approccio alle problematiche connesse al paziente cambiano radicalmente in base a quanto impegno manageriale venga investito nella costruzione di questo servizio. Esso si rivolge a due differenti popolazioni di pazienti: i "degenti" (di cui parleremo maggiormente) ed i "non degenti" che rappresentano però la maggioranza dell'utenza di questo tipo di servizio.

I pazienti settici e quelli con insufficienza respiratoria sono la categoria con maggiore necessità di gestione ottimizzata del patrimonio venoso; necessitano di somministrazioni endovenose multiple e di prelievi ematici multipli, venosi e arteriosi.

Spesso sono vittima di numerosi tentativi di accesso da parte del personale sanitario, che se fallimentari, necessitano di un professionista che sappia reperire, grazie all'ecografia, un vaso venoso centrale o periferico utilizzabile per le necessità diagnostiche terapeutiche del paziente.

L'ecografia e l'ecoguida rappresentano gli elementi di maggior pressione contenuti in molte linee di indirizzo, buone pratiche<sup>(1)</sup>, consensus<sup>(2)</sup>; rappresentano insieme il nucleo di un problema che in questi anni viene affrontato dalle maggiori Società Scientifiche di diverse Specialità.

La pandemia di COVID-19 ha spinto in avanti questa problematica rendendola più evidente che in passato.

La necessità di assicurare un accesso venoso stabile in pazienti con elevata contagiosità, la paura di

trasmissione di malattia dal paziente all'operatore sanitario, il numero elevato di degenti che superi le capacità ricettive della struttura ospedaliera, l'onere di osservanza, nonostante la situazione, delle regole di prevenzione infezioni ospedaliere correlate a catetere venoso.

Ognuno degli elementi citati chiede una risposta organizzata, proattiva.

La massima resa con il minimo sforzo, senza negare la necessità di un background culturale scientifico in argomento che faccia da pietra angolare nel sostenere le scelte organizzative.

### IL TEAM ACCESSI VASCOLARI

Declinato in diverse modalità nelle realtà ospedaliere, il TAV (Team Accessi Vascolari) esprime le massime potenzialità se formato da medici e infermieri che affrontino un percorso formativo comune specifico per l'acquisizione di conoscenze e abilità tecniche necessarie a rendere tutte le manovre praticate utili e sicure.

Consigliabile una leadership medica anestesio-rianimatoria per le ovvie attitudini di questi professionisti alle invasività di ogni tipo. Poveri per definizione i team composti da soli medici o soli infermieri; se si comincia da zero non è consigliabile puntare su una sola categoria professionale, per definizione impoverita dalla mancanza del suo ruolo complementare.

### LE COMPETENZE <sup>(2)</sup>

- Padronanza dell'ecografo come elemento indispensabile per garantire manovre invasive sicure.
- Capacità ed esperienza dimostrabili nell'esecuzione di incannulamento ecoguidato dei principali vasi venosi di interesse nel limite delle possibilità professionali. Si svilupperà maggiore esperienza infermieristica negli accessi

ai vasi profondi dell'arto superiore e maggior esperienza medica negli accessi ai vasi centrali del torace e del collo.

- Conoscenza approfondita della prevenzione infezioni, in particolare quelle associate a catetere venoso o arterioso.
- Conoscenza approfondita delle caratteristiche fisico-chimiche dei farmaci con particolare riferimento alla lesività endoteliale delle soluzioni costituite.
- Conoscenza delle modalità di prelievo e conservazione ottimale delle emocolture
- Competenza ferrea sulla gestione delle regole di asepsi, sulla gestione delle medicazioni difficili, sul riconoscimento dei gradi di flebite e di infiammazione correlati alla compromissione dell'exit-site dei cateteri.

## I PAZIENTI CON INFEZIONE DA COVID-19

Spesso i pazienti COVID-19 appaiono disidratati, provenendo da giorni di sintomi (quali febbre e diarrea) e inadeguata nutrizione, comportando severe difficoltà nel reperimento di un adeguato accesso vascolare<sup>(3)</sup>.

Inoltre, le condizioni di allettamento prolungato (spesso su barelle in Pronto Soccorso), portano frequentemente alla perdita dell'accesso vascolare difficilmente reperito.

La dipendenza da supporti respiratori impedisce un'adeguata nutrizione, implicando un ulteriore peggioramento dello stato di idratazione e una severa alterazione dello stato nutrizionale, con conseguente astenia e insufficiente apporto calorico e proteico.

Da considerare, in molti casi, che nausea e vomito, dipendenti dall'infezione e dagli effetti collaterali di alcune strategie terapeutiche, aggravano il quadro clinico.

Un adeguato accesso vascolare è pertanto essenziale: per garantire la terapia di supporto anche considerando il possibile peggioramento delle condizioni cliniche.

Utilizzare un approccio proattivo in ambito di accessi vascolari durante questa emergenza ha portato a sviluppare un algoritmo di indirizzo che tenesse

in considerazione tutti le problematiche di questa tipologia di pazienti<sup>(4)</sup>.

- Reperire precocemente un accesso vascolare adeguato alle esigenze del paziente COVID-19.
- Ridurre il disagio causato da numerosi tentativi di reperimento di accessi vascolari venosi e arteriosi (emogas).
- Ottimizzare l'idratazione e la nutrizione di tutti i pazienti COVID-19 sin dalla loro permanenza in Pronto Soccorso.
- Ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione attraverso l'utilizzo dei cateteri a ingresso periferico che consentono di mantenere distanze congrue, in grado di minimizzare il rischio di trasmissione via aerosol.
- Utilizzare tecniche e presidi di fissaggio che riducano al minimo il numero delle malposizioni e delle dislocazioni catetere, riducendo al minimo gli interventi supplementari del personale infermieristico e medico.

## CATETERE VENOSO CENTRALE O CATETERE VENOSO PERIFERICO?

Un *catetere venoso centrale* viene definito dalla posizione della punta correttamente posizionata nel tratto inferiore della vena cava superiore a livello della giunzione con l'atrio destro, in pieno atrio destro se ci si riferisce ai cateteri da dialisi in silicone, in cava inferiore se il catetere è a ingresso femorale (FICC)<sup>(5)</sup>.

La presenza della punta in distretti del torrente circolatorio venoso ad alto flusso (> 2000 ml/min) determina la diluizione istantanea delle soluzioni infuse; ciò consente di rendere innocue soluzioni con PH <5 o >9 o osmolarità >900mOsm altrimenti certamente lesive per le cellule endoteliali che rivestono le pareti venose.

A queste soluzioni vanno aggiunti tutti i farmaci vescicanti e irritanti, rappresentati dalla maggioranza dei chemioterapici antineoplastici in uso e da altri farmaci di utilizzo frequente.

Un *catetere venoso periferico* è un catetere la cui parte terminale si localizzi in qualunque vaso tributario della vena cava superiore o inferiore.

L'accesso vascolare periferico non è indicato per la somministrazione di infusioni con Osmolarità >900mOsm, pH <5 o >9, farmaci vescicanti e irritanti.

## LA SCELTA DEL SITO DI INGRESSO E DEL CATETERE

Cercheremo di esaminare qui gli elementi che indirizzano la scelta del presidio e del sito di inserzione riferendo la nostra discussione a 4 tipologie principali di catetere venoso:

1. CICC (Centrally Inserted Central Catheter)
2. FICC (Femoral Inserted Central Catheter)
3. PICC (Peripherally Inserted Central Catheter)
4. Midline e Mini-midline (o cannule periferiche lunghe)

Vanno considerate le potenziali necessità cliniche connesse alle problematiche del paziente e alla patologia infettiva da cui è affetto: terapia sostitutiva renale, intubazione, tracheostomia, possibilità di pronazione, ECMO.

Preferibile evitare il sito giugulare, già gravato da un rischio infettivo e trombotico maggiore rispetto all'ingresso in zona infraclaveare.

Alcuni presidi per ventilazione non invasiva rendono difficile la gestione delle vie infusionali e poco pulita la gestione ordinaria del catetere venoso centrale che abbia ingresso nella zona del collo <sup>(6)</sup>.

La presenza di una tracheostomia renderebbe inaccettabile il livello di rischio infettivo di un CICC con exit-site nella regione del collo; le vie infusionali sarebbero spesso a contatto con capelli e peli e la medicazione adesiva necessaria per il fissaggio e la protezione del catetere avrebbe una superficie di appoggio "scomoda".

Ne deriverebbero: facilità di distacco della medicazione, mancato ruolo di protezione, maggiore incidenza di dislocazione catetere.

Se necessitiamo di un CICC la cui funzione sia l'esecuzione di terapia con più farmaci ed il campionamento ematico frequente in regime di degenza ordinaria o intensiva, l'approccio ascellare/succlavio ecoguidato è il più sicuro se eseguito da operatore esperto.

Se le necessità terapeutiche sono connesse a terapie sostitutive renali di ogni tipo (CRRT o emodialisi), le vie giugulare e femorale (FICC) divengono la prima scelta per cateterismo venoso centrale. Sarà il BMI e/o la presenza di tracheostomia a suggerire l'exit site gravato da minor rischio infettivo <sup>(7)</sup>.

Il PICC concentra alcune caratteristiche particolarmente utili nel contesto dell'infezione da COVID-19:

- Ha un exit-site in arto superiore; ciò corrisponde ad un basso rischio infettivo.
- La posizione del catetere consente di mantenere distanza congrua dal paziente anche durante la connessione/deconnessione delle vie infusionali, ciò riduce al minimo i tempi di esecuzione delle manovre connesse alla somministrazione endovenosa.
- Se non provvisto di valvole e dotato di resistenza ad alte pressioni di infusione consente sia la somministrazione ad alti flussi che la misurazione della pressione venosa centrale.
- Consente la pronazione con relativa facilità.
- Può essere impiantato da infermieri formati e riconosciuti dall'Azienda di appartenenza come componenti di un Team Accessi Vascolari.
- Consente, come catetere venoso centrale, la somministrazione di soluzioni farmacologiche senza alcuna restrizione, mantenendo la consueta attenzione alla miscibilità delle soluzioni in caso di somministrazioni contemporanee attraverso la stessa via infusionale.

I Midline e le cannule periferiche lunghe fanno parte della categoria degli accessi venosi periferici; la scelta di questi presidi va ragionata sulla base del tipo di terapia endovenosa che il paziente riceve.

Se nel novero delle soluzioni somministrate compaiono frequentemente o quotidianamente nutrizione parenterale o sostanze note per avere pH estremi o osmolarità elevate, sarà meglio ricorrere a cateteri venosi con punta in distretto venoso centrale.

La letteratura scientifica produce dati sui danni prodotti ai tessuti dallo stravasamento accidentale di farmaci e su quelli prodotti all'endotelio in caso di somministrazione in vena periferica di farmaci destinati ad infusione in vena centrale <sup>(8)</sup>.

Non è oggetto di questo scritto guidare il lettore nella complessa valutazione che pesa la durata della terapia, la prospettiva di ricovero, l'eventuale necessità di utilizzi domiciliari della via venosa, valutando anche il tipo di soluzioni e la frequenza con la quale esse vengano a contatto con gli endoteli.

Corretto raccomandare il confronto con un professionista sanitario formato in questo campo per ottenere la scelta migliore per il paziente.

## L'IMPIANTO

Raccomandate le massime protezioni di barriera per garantire la sterilità della procedura.

La vestizione dell'operatore è completa: camice chirurgico, copricapo, mascherina, guanti sterili, campo sterile testa-piedi.

A questo allestimento "di base" si dovrà affiancare la presenza di DPI adeguati al rischio infettivo correlato alla patologia da COVID-19.

Preferibile l'utilizzo di pack procedurali per ridurre al minimo i tempi di esecuzione e quindi di esposizione degli operatori al rischio di contagio.

Controllo della corretta posizione della punta catetere attraverso tecnica con ECG intracavitario per evitare, laddove possibile, di coinvolgere altri professionisti (tecnico di radiologia) nell'esposizione al rischio di contagio.

## LA GESTIONE

Fondamentale l'aspetto della manutenzione per rendere efficace la prevenzione di infezioni ospedaliere associate a catetere venoso.

Necessaria formazione continua per uniformare tutto il personale sanitario nell'esecuzione di pratiche standard in totale asepsi e per contribuire a ridurre al minimo la spesa sanitaria correlata alle infezioni ospedaliere.

Al termine del testo opportune due guide fotografiche scandiscono i passaggi fondamentali della manutenzione cateteri venosi centrali e midline in vaso di fissaggio del catetere con sutureless tradizionale o con ancoraggio sottocutaneo.

Fortemente raccomandato per ridurre l'incidenza di infezioni correlate a catetere venoso centrale (livello di evidenza IA) per i cateteri non tunnellizzati a breve termine nei pazienti adulti è l'impiego di medicazioni a rilascio modificato di clorexidina<sup>(9)</sup> in corrispondenza dell'exit-site.

Raccomandata la sanificazione delle porte (hub) catetere prima di ogni utilizzo con soluzione alcolica al 70%.

## COMPLICANZE TROMBOTICHE E COVID-19

Nella popolazione generale l'incidenza di trombosi da catetere è del 3-6% in base alle popolazioni considerate e ai fattori di rischio<sup>(10)</sup>.

La patologia oncologica sposta l'incidenza verso i valori alti dell'intervallo<sup>(11)</sup>.

I pazienti con infezione da COVID-19 presentano frequentemente uno stato di ipercoagulabilità<sup>(12)</sup>, per questo sono esposti a rischio aumentato di sviluppare patologia trombotica.

Consigliabile orientarsi attraverso i valori del D-dimero e valutazione ecografica quotidiana degli accessi ricercando eventuali segni precoci di trombosi attraverso la valutazione ecografica CUS (Compression UltraSound)<sup>(13)</sup>.

Valutare la possibilità di gestire la terapia anticoagulante non solo in dose profilattica, contemplare la possibilità di dosaggio terapeutico in pazienti portatori di device vascolari pur senza diagnosi di trombosi.

Considerare EBPM sottocutanea a dosaggio profilattico (100U/kg mono somministrazione) o EBPM a dosaggio terapeutico (100U/kg bid, o 150U/kg mono somministrazione)<sup>(14)</sup>.

## GESTIONE E MEDICAZIONE PICC/CVC

Sostituire la medicazione standard, composta da sutureless, needlesh e semipermeabile ogni 7 giorni o immediatamente se sporca, bagnata o staccata.

In presenza di medicazione con garza sostituire entro 48 ore.

In caso di CVC standard a breve termine non tunnelizzato utilizzare, sempre, medicazioni a rilascio di clorexidina.

1



Lavarsi le mani con sapone medicato (60") o gel con clorexidina (20")

2



Indossare guanti monouso non sterili in nitrile

3



Frizionare il needlesh per almeno 15 secondi con garza imbevuta di soluzione alcolica 70%

4



Controllare il ritorno ematico e lavare il Picc/CVC con 20 ml di soluzione fisiologica (boli rapidi da 3ml)

5



Fissare esternamente il Picc/CVC con un cerotto (opzionale). Sostituire il needlesh sanificando il cono luer lock attraverso scrubbing per almeno 15 secondi

6



Rimuovere la vecchia medicazione garantendo l'immobilità del catetere

7



Disinfettare l' exit-site ed almeno 10 cm di area circostante con clorexidina 2%; abbiate cura di passare anche sotto il catetere

8



La disinfezione dell' exit-site può essere ripetuta con guanti sterili. Considerare appropriati almeno 20 secondi

9



Lavarsi le mani con sapone medicato (60") o gel con clorexidina (20")

10



Indossare guanti sterili

11



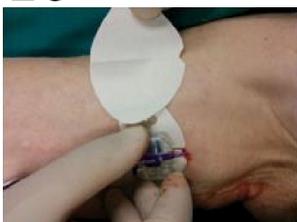
Ingaggio del catetere nel presidio di fissaggio

12



Blocco del catetere nel presidio di fissaggio

13



Incollare alla cute il suturesless quando è già solidale al catetere

14



L' exit-site del catetere deve essere il centro della medicazione semipermeabile

15



Medicazioni a rilascio clorexidina 2% nei CICC non tunnelizzati a breve termine; valutare utilizzo di presidi specifici in base al rischio infettivo

16



Rimozione guanti, igiene delle mani, datare la medicazione, registrare la procedura

**GESTIONE E MEDICAZIONE PICC CON SECURACATH**

Sostituire la medicazione standard, composta da needless e semipermeabile ogni 7 giorni o immediatamente se sporca, bagnata o staccata.

In presenza di medicazione con garza sostituire entro 48 ore.

In caso di CVC standard a breve termine non tunnelizzato utilizzare, sempre, medicazioni a rilascio di clorexidina.

1



Lavarsi le mani con sapone medicato (60") o gel con clorexidina (20")

2



Indossare guanti monouso non sterili in nitrile

3



Frizionare il needless per almeno 15 secondi con garza imbevuta di soluzione alcolica 70%

4



Controllare il ritorno ematico e lavare il Picc/CVC con 20 ml di soluzione fisiologica (boli rapidi da 3ml)

5



Rimuovere il semipermeabile garantendo la fissità del catetere ed utilizzando il disinfettante alcolico per facilitarne il distacco; assicurarsi che non rimangano residui di colla o parti di medicazione residue

6



Rimuovere guanti non sterili

7



Lavaggio mani con gel idroalcolico (20")

8



Indossare guanti sterili

9



Non rimuovere o smontare il Securacath, cercare di evitare rotazioni e/o trazioni che possono risultare dolorose per i pazienti

10



Disinfettare con garza sterile l'area dell'exit-site avendo cura di passare sotto il catetere

11



In caso di presenza di decubiti utilizzare idrocolloide, evitando di inserire spessori elevati sotto il Securacath

12



Posizionare il nuovo semipermeabile avendo al centro della medicazione l'exit-site

13



Sostituire il needless sanificando il cono luer del catetere con disinfettante

14



Inserire il port protector solo in casi selezionati (accesso al catetere almeno settimanale)

15



Medicazioni a rilascio Clorexidina 2% nei CICC non tunnelizzati a breve termine; valutare utilizzo di presidi specifici in base al rischio infettivo.

16



Rimozione guanti, igiene delle mani, datare la medicazione, registrare la procedura avendo cura di indicare Exit Site Score e cm esterni catetere

## BIBLIOGRAFIA

1. Buone Pratiche Cliniche SIAARTI per gli Accessi Vascolari. 04/10/2018 [www.siaarti.it/standardclinici](http://www.siaarti.it/standardclinici).
2. Ricardo Franco-Sadud, Daniel Schnobrich et al. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Central and Peripheral Vascular Access in Adults. *Journal of Hospital Medicine* 2019;14:E1-E22, A Position Statement of the Society of Hospital Medicine.
3. Gruppo di Studio Ospedali Niguarda Cà Granda e Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Milano Indicazioni per il trattamento di pazienti critici intubati e ventilati per COVID19.. 15/03/2020.
4. Davide Vailati, Giorgia Montrucchio, Vittorio Cerotto, Giuseppe Capozzoli, Fabio Gori, Flavia Petrini and Luca Brazzi; on behalf of the Italian Society of Anesthesia and Intensive Care (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, SIAARTI) Choice and management of vascular access in the context of COVID-19 outbreak in Italy: Recommendations from clinical practice. *J of Vascular Access* 2020.
5. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr*. 2009;28:365-377.
6. Jean-Jacques Parienti, Nicolas Mongardon, Bruno Mégarbane, Jean-Paul Mira, Pierre Kalfon, Antoine Gros, Sophie Marqué, Marie Thuong, Véronique Pottier, Michel Ramakers, Benoît Savary, Amélie Seguin, Xavier Valette, Nicolas Terzi, Bertrand Sauneuf, Vincent Cattoir, Leonard A. Mermel, and Damien du Cheyron, for the 3SITES Study Group. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *NEJM* 2015;373:1220-9
7. Parienti JJ, Thirion M, Mégarbane B et al. Femoral vs Jugular Venous Catheterization and Risk of Nosocomial Events in Adults Requiring Acute Renal Replacement Therapy. A Randomized Controlled Trial – *JAMA* 2008; 299: 2413-22.
8. Valentin David, Niki Christou, Pauline Etienne, Martine Almeida, Alexia Roux, Abdelkader Taibi and Muriel Mathonnet. Extravasation of Noncytotoxic Drugs *Annals of Pharmacotherapy* 2020; 00: 1–11. DOI: 10.1177/1060028020903406.
9. 2017 Updated Recommendations on the Use of Chlorhexidine-Impregnated Dressings for Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/c-i-dressings/index.html>.
10. Francisco Jose' Munoz Patrick Mismetti, Renzo Poggio, Reina Valle, Manuel Barro'n, Mari'a Guil and Manuel Monreal, for the RIETE Investigators. Clinical Outcome of Patients With Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis Results From the RIETE Registry. *CHEST* 2008; 133:143–148.
11. Lucy Haggstrom, Gurdeep Parmar and Daniel Brungs. Central Venous Catheter Thrombosis in Cancer: A Multi-Centre Retrospective Study Investigating Risk Factors and Contemporary Trends in Management. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2020; 14: 1-6.
12. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM et al. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020.
13. Noémie Kraaijpoel, Nick van Es, Ettore Porreca, Harry R. Büller, Marcello Di Nisio. The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: A review of the literature. *Thrombosis Research* 156 (2017) 54–59.
14. M. Mandalà, A. Falanga & F. Roila On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011; 22 (Supplement 6): vi85–vi92.

**Giuseppe Zingaro****Maria Valeria Massidda****Costantina Fadda****Maria Rita Pinna****Paola Melis****Maria Orsola Pisu****Cesar Ivan Aviles Gonzalez**

# PIANO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE COVID-19 INTUBATO ED ISOLATO IN ATTESA DI TRASFERIMENTO

## SOMMARIO

La gestione del paziente con sospetta infezione da SARS-CoV-2 - presenta - oltre agli aspetti di gestione clinica e di presa in carico- altri aspetti peculiari legati alla necessità di mettere in atto tutte le procedure necessarie per il contenimento dell'infezione.

In considerazione della recente comparsa della malattia, non sono disponibili linee guida consolidate, sono stati fatti numerosi progressi sull'esordio clinico e sulla gestione terapeutica.

E' pertanto importante disporre di linee di indirizzo sui comportamenti da adottare nei confronti del paziente con infezione da SARS-CoV-2 intubato, in attesa di trasferimento presso una struttura dedicata.

In questo articolo verranno presentate le modalità per eseguire il trasporto di un paziente COVID positivo, in biocontenimento, garantendo il monitoraggio e l'eventuale trattamento in caso di necessità, mediante l'utilizzo di un piano assistenziale basato sul modello funzionale di Gordon, le tassonomie NANDA (North American Nursing Diagnosis Association) International, NOC (Nursing Outcome Classification) e NIC (Nursing Intervention Classification).

## INTRODUZIONE

La gestione del paziente e il piano assistenziale elaborato seguono le indicazioni della "Procedura per la gestione di caso sospetto o confermato COVID-19 positivo in reparto", procedura

dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari (Procedura P01 27.04.2020) e successive modifiche (Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari, 2020) <sup>(1)</sup>, e le successive istruzioni operative (all.1 P01 I01 del 9.06.20 - Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari, 2020), in ottemperanza alle istruzioni delle circolari ministeriali e al piano regionale di attivazione progressiva di strutture di area critica in Regione Sardegna per l'emergenza COVID-19 (Del. n.11/17 del 11/03/2020 Regione Autonoma Sardegna, 2020).<sup>(2)</sup>

Il lavoro sviluppa un piano assistenziale infermieristico standardizzato di un paziente con diagnosi di infezione acuta da SARS-CoV-2 (o sospetto), isolato in stanza di degenza dedicata, in attesa di trasferimento presso ospedale COVID di riferimento, utilizzando la tassonomia NNN, NANDAI-NIC-NOC (North-American Nursing Diagnosis Association, Nursing Outcome Classification e Nursing Intervention Classification) aggiornata, prendendo in considerazione nello specifico, tra i modelli di Gordon, quello di "attività ed esercizio fisico" (classe 4 risposte cardiovascolari/polmonari) e il modello di eliminazione degli scambi gassosi (classe 4 funzione respiratoria) con le relative diagnosi infermieristiche, le caratteristiche definenti, i fattori correlati e le condizioni associate.<sup>(3)</sup>

I casi infettivi possono essere intenzionalmente portati fuori dalle stanze di isolamento per vari motivi; nello specifico può essere richiesto il trasferimento intraospedaliero dai reparti di emergenza alle sale operatorie, alle aree designate per la diagnostica di immagine e all'emodinamica.

Il trasferimento tra ospedali può divenire indispensabile per effettuare l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) in struttura dedicata o nel caso in cui i pazienti con COVID-19 sviluppano una sindrome da distress respiratorio acuto grave in nosocomi dove non è presente un reparto di terapia intensiva.

Il trasporto e le relative attività ad esso correlate, sono particolarmente impegnative in quanto il personale di accompagnamento indossa dispositivi di protezione individuale (DPI) ingombranti che non facilitano l'assistenza. <sup>(4)</sup>

## ACCERTAMENTO

L'accertamento consiste nella raccolta sistematica dei dati oggettivi nella relativa classificazione degli stessi, che consente l'inquadramento generale del paziente.

I dati raccolti fanno riferimento a fattori fisici, psicologici, emotivi, sociologici, culturali che influenzano lo stato di salute.

Le informazioni raccolte consentono l'identificazione delle caratteristiche definenti delle diagnosi infermieristiche individuate. Saranno inoltre strumento per garantire la continuità assistenziale tra le diverse strutture.

## DIAGNOSI INFERMIERISTICHE

L'identificazione precoce dei segni e sintomi di peggioramento rappresenta un elemento fondamentale durante la gestione del trasporto in caso di insufficienza respiratoria. <sup>(5)</sup>

### TAB. 1

Principali possibili diagnosi infermieristiche da identificare durante il trasporto del paziente in biocontenimento. <sup>(3)</sup>

### MODELLO DI RESPIRAZIONE INEFFICACE - CODICE 0032-

**Definizione:** inspirazione e/o espirazione che non garantiscono una ventilazione adeguata.

**Caratteristiche definenti:** alitamento delle pinne nasali, alterazione dell'escursione toracica, aumento

del diametro toracico antero-posteriore, bradipnea, diminuzione della capacità vitale, diminuzione della pressione espiratoria, diminuzione della pressione inspiratoria, diminuzione della ventilazione al minuto, dispnea, modello di respirazione anormale, prolungamento della fase espiratoria, respirazione a labbra socchiuse, tachipnea, uso dei muscoli accessori della respirazione, uso della posizione del tripode.

**Fattori correlati:** affaticamento della muscolatura respiratoria, iperventilazione, posizione del corpo che inibisce l'espansione polmonare.

**Condizioni associate:** sindrome da ipoventilazione.

### VENTILAZIONE SPONTANEA COMPROMESSA -00033-

**Definizione:** incapacità di iniziare o mantenere una respirazione autonoma che sia adeguata al supporto vitale.

**Caratteristiche definenti:** apprensione, aumento del metabolismo, aumento della frequenza cardiaca, aumento della pressione parziale dell'anidride carbonica, diminuzione del volume corrente, diminuzione della collaborazione, diminuzione della pressione parziale di ossigeno, desaturazione, dispnea, irrequietezza, attivazione dei muscoli accessori.

**Fattore correlati:** affaticamento della muscolatura respiratoria.

**Condizioni associate:** alterazione del metabolismo.

### SCAMBI GASSOSI COMPROMESSI -00030-

**Definizione:** deficit dell'ossigenazione e dell'eliminazione dell'anidride carbonica attraverso la membrana alveolo capillare.

**Caratteristiche definenti:** alitamento delle pinne nasali, cefalea al risveglio, colorito cutaneo anormale, confusione mentale, diaforesi, diminuzione del livello dell'anidride carbonica, dispnea, disturbo della vista, ipercapnia e ipossia, ipossiemia, irrequietezza, irritabilità, modello di respirazione anormale, ph arterioso anormale, sonnolenza, tachicardia, valori anormali dei gas arteriosi.

**Fattore correlati:** da sviluppare.

**Condizioni associate:** cambiamenti nella membrana alveolo-capillare equilibrio ventilazione perfusione.

Il riconoscimento precoce dei segni e sintomi, espressione di mutazione delle condizioni cliniche del paziente, consente di attuare gli interventi per gestire complicanze legate all'insufficienza respiratoria.

## OBIETTIVI ASSISTENZIALI

L'obiettivo principale è rappresentato dalla promozione della ventilazione polmonare e dello scambio gassoso a livello alveolare, in modo da diminuire l'ipossia sistemica e il rischio di shock.

Questo obiettivo viene raggiunto tramite gli interventi infermieristici appropriati ed una collaborazione interdisciplinare durante la degenza in isolamento e nelle fasi di trasferimento.

Gli indicatori da valutare prima e dopo gli interventi infermieristici sono elencati nella **TAB. 2**:

### TAB. 2

Indicatori da valutare durante il trasporto di un paziente con insufficienza respiratoria <sup>(6)</sup>

- risposta alla ventilazione meccanica
- frequenza respiratoria
- ritmo respiratorio
- profondità dell'inspirazione
- capacità respiratoria
- volume corrente
- frazione di ossigeno inspirato
- PH arterioso, pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso, pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue arterioso, saturazione dell'ossigeno
- perfusione tissutale periferica
- anidride carbonica di fine espirazione, esiti della radiografia toracica
- equilibrio ventilazione-perfusione
- difficoltà di respirazione con il ventilatore
- movimenti asimmetrici della parete toracica
- espansione asimmetrica della parete toracica
- compromissione della capacità cognitiva
- suoni respiratori avventizi
- ansia, irrequietezza
- secrezioni respiratorie
- cianosi
- sonnolenza

## AZIONI/INTERVENTI INFERMIERISTICI <sup>(7) (8)</sup>

- Monitorare i segni e sintomi di insufficienza respiratoria che richiedono supporto ventilatorio: per esempio l'impegno dei muscoli respiratori e l'acidosi respiratoria refrattaria;
- Approntare il materiale occorrente per l'intubazione e mantenerlo in un sito facilmente raggiungibile;
- Collaborare con gli altri professionisti sanitari esperti per la scelta della modalità ventilatoria;
- Assicurarsi che gli allarmi del ventilatore siano attivati correttamente, verificare sistematicamente i parametri dell'impostazione del ventilatore;
- Somministrare farmaci miorilassanti, sedativi, analgesici e narcotici, secondo prescrizione medica;
- Valutare e monitorare le condizioni che aumentano il consumo di ossigeno come febbre, dolore e gli interventi assistenziali che interferiscono sulle impostazioni di supporto ventilatorio; prevenire il morso del tubo endotracheale ed evitare la formazione di condensa nei tubi di ventilazione e filtri;
- Utilizzare preferibilmente sistemi di aspirazione a circuito chiuso;
- Monitorare le secrezioni polmonari per quantità, colore e consistenza;
- Rilevare e monitorare segni sintomi di aggravamento, quali: aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, aumento della pressione arteriosa, diaforesi e cambiamento dello stato mentale;
- Applicare le tecniche di rilassamento se appropriato;
- Se il paziente è intubato, garantire un sistema alternativo di comunicazione per esempio carta e matita o lavagna con l'alfabeto;

- Sostituire ogni 24 ore i filtri scambiatori di calore e umidità (HME);
- Verificare e registrare le letture dei valori pressori del ventilatore;
- Verificare il livello di adattamento al respiratore;
- Monitorare possibili effetti avversi correlati alla ventilazione meccanica, (per esempio deviazione della trachea, infezione, barotrauma, volutrauma, ridotta gittata cardiaca, distensione gastrica, enfisema sottocutaneo);
- Se indicato, far assumere alla persona una posizione che faciliti il rapporto ventilazione/perfusione (posizione prona);
- Fornire un adeguato apporto nutrizionale;
- Assicurare la cura quotidiana del cavo orale con tamponi soffici inumiditi con agenti antisettici (clorexidina 0,2%) e leggera aspirazione;
- Valutare e monitorare i livelli dei gas ematici mediante emogasanalisi arteriosa;
- Assicurare la disponibilità dei presidii e dei materiali d'emergenza a letto dell'assistito;
- Assicurare un'adeguata idratazione sistemica mediante la somministrazione di liquidi per via endovenosa;
- Monitorare la pressione della cuffia del tubo endotracheale, ogni 4 -8 ore, e mantenerla tra i 20 e 25 cm di acqua;
- Ispezionare la cute e la mucosa orale; alternando il decubito del tubo endotracheale sui due lati della rima buccale;
- Allentare il sistema di fissaggio del tubo endotracheale almeno una volta al giorno e provvedere alla cura della cute, dopo la sostituzione del sistema di fissaggio del tubo endotracheale;
- Verificare con le tacche centimetriche la posizione del tubo endotracheale per rilevare un eventuale dislocazione dovuta a manovre di disconnessione e riconnessione al ventilatore;
- Monitorare l'eventuale comparsa di crepitii e rantoli nelle vie aeree principali;
- Usare i mezzi contenitivi per le braccia se appropriato;
- Monitorare il colore la quantità e la consistenza delle secrezioni;

## CONCLUSIONI

La pandemia da COVID-19 e le molteplici attività assistenziali ad essa correlate, ha evidenziato la necessità di approccio standardizzato e condiviso che trova espressione nell'ambito della infermieristica, nella tassonomia NANDA-NIC-NOC, quale metodo efficace e completo nella gestione infermieristica del paziente intubato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari. (2020, 04 27). Procedura per la gestione di caso sospetto o confermato SARS-CoV-2 in Pronto Soccorso. delibere AOU CAGLIARI. Retrieved 01 16, 2021, from <https://www.aoucagliari.it/home/resources/cms/documents/fb21dd5d27f58c4d11a006c4083ba3c0.pdf>.
2. Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari. (2020, maggio 06). Procedura per la gestione di caso sospetto o confermato COVID19+ in reparto. Deliberazione n° 589 del 05/05/2020. Retrieved 01 16, 2021, from [https://www.aoucagliari.it/home/it/content\\_viewer.page?contentId=ATT82829](https://www.aoucagliari.it/home/it/content_viewer.page?contentId=ATT82829).
3. Herdman T. H. and Kamitsuru S. (Eds.). NANDA International Nursing Diagnoses: Definitions and Classification 2018–2020 (11th ed.). Stuttgart, Germany: Thieme.
4. Wax, R.S., Christian, M.D. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth/J Can Anesth* 2020;67, 568–576.
5. Alves Dos Santos, N., Frota Cavalcante, T., de Oliveira Lopes et al. Profile of nursing diagnoses in patients with respiratory disorders. *Investigacion y Educacion En Enfermeria*, 2015;33(1), 112-118.
6. Moorhead, S., Jhonson, M., Maas, M. L., & Swanson, E. (2013). classificazione NOC dei risultati Infermieristici Misurazione dei risultati di salute (seconda ed.). casa editrice Ambrosiana.
7. Jhonson, M., Moorhead, S., Bulechek, G., Butcher, H., Maas, M., & Swanson, E. (2014). Collegamenti NANDA-I con NOC e NIC (seconda ed.). casa editrice Ambrosiana.
8. Butcher, H. K., Bulechek, G. M., Dochterman, J. M., & Wagner, C. M. (Eds.). (2018). *Nursing Interventions Classification (NIC)* (7th ed.). St. Louis: MO: Elsevier.

Andrea Bruzzone

# L'ECOGRAFIA TORACICA NEI PAZIENTI COVID-19

## SOMMARIO

L'infezione da virus SARS-CoV-2 può decorrere asintomatica o presentarsi con molteplici manifestazioni cliniche, tra le quali la polmonite interstiziale e la conseguente insufficienza respiratoria che può derivarne.

Pur considerando i limiti inerenti la trattazione di una patologia “nuova” (dichiarata dall'OMS pandemia il 13 Marzo 2020) con una conoscenza non completa dei meccanismi fisiopatologici e l'assenza di dati epidemiologici “definitivi”, risulta evidente che nel paziente “sintomatico” sottoposto a valutazione medica iniziale, il coinvolgimento dell'apparato respiratorio riveste particolare rilevanza sia per il medico urgentista che accetta il paziente, sia per il collega che successivamente ne prende carico nel successivo percorso di cura (medicina interna o reparto medico attinente, terapia semi-intensiva, terapia intensiva) a seconda dell'evoluzione più o meno favorevole.

Da qui la necessità di identificare accanto alla metodica diagnostica microbiologica convenzionale (ricerca di SARS-CoV-2 su tampone nasofaringeo) un percorso clinico ragionevolmente rapido che identifichi precocemente la presenza di complicanze polmonari nel paziente sintomatico (caso sospetto).

La trattazione riguarda, almeno in via teorica, il paziente sintomatico che viene sottoposto a prima valutazione medica.

La pandemia da virus SARS-CoV-2 ha inevitabilmente e pesantemente sollecitato le strutture del SSN coinvolte nell'accettazione e gestione del paziente con quadro clinico/strumentale suggestivo per patologia da coronavirus, con o senza insufficienza respiratoria.

La diagnosi di polmonite si basa su criteri clinici e di imaging radiologico tradizionale (RX, TC) a cui da anni si affiancano numerosi protocolli diagnostici basati sull'uso dell'ecografia toracica, che si sono rivelati particolarmente affidabili e di valido supporto sia nella prima valutazione del paziente (PS, DEA), sia nel successivo percorso terapeutico e di monitoraggio evolutivo.

L'infezione da SARS-CoV-2 viene invece diagnosticata di norma mediante determinazione mediante rRT-PCR degli acidi nucleici virali su tampone nasofaringeo; i test più affidabili impiegano mediamente 24 ore per essere eseguiti e refertati: nell'ottica di ottenere una risposta più rapida possibile ed un test eseguibile praticamente ovunque sono stati inoltre messi a punto numerosi test rapidi (c.d. di screening), viziati però da una maggior percentuale di temibili falsi negativi ed in minor misura, falsi positivi.

La gestione della terapia infatti varia secondo il livello di gravità, potendo comprendere terapia sintomatica, terapia di supporto (corticosteroidi, profilassi antitromboembolica, copertura antibiotica), terapia specifica (antivirale), trattamento di complicanze, ossigenoterapia in ragione della gravità dell'insufficienza respiratoria, eventuale supporto ventilatorio non invasivo o invasivo.

L' elevata contagiosità del patogeno impone una valutazione del paziente seguendo procedure di isolamento ma ragionevolmente rapida (di per sé più' difficoltosa rispetto ad un contesto "normale" pre-pandemico a causa dell'utilizzo di DPI e della necessità di ripetute operazioni di sanificazione e disinfezione) per identificare rapidamente il paziente sintomatico/sospetto con patologia polmonare potenzialmente evolutiva.

Tralasciando per semplificazione la diagnostica differenziale completa dell'insufficienza respiratoria, che a prescindere deve essere sempre presa in considerazione (scompenso cardiaco, embolia polmonare, polmonite batterica secondaria, pneumotorace etc.), il medico che esegue la prima valutazione clinica del paziente, accanto agli strumenti diagnostici tradizionali (elettrocardiogramma, emogasanalisi, biochimica clinica, RX torace) potrebbe utilizzare l'ecografia toracica, considerando le differenti realtà operative (in via ipotetica anche postazioni sanitarie da campo), in cui la disponibilità della TC potrebbe non essere immediata, così come il referto microbiologico.

Pertanto è stata consultata in letteratura<sup>(1)</sup> la comparazione tra quadro radiologico TC e quadro ecografico polmonare in pazienti con media/grave sintomaticità afferenti in PS (dopo pre-Triage) con diagnosi "a posteriori" confermata di infezione da virus SARS-CoV-2 mediante RT-PCR su tampone naso-faringeo. Le caratteristiche cliniche del paziente oggetto di valutazione comprendevano significative alterazioni dei parametri vitali (SO<sub>2</sub> <94%, PA sis <90 mmHg, FR >25, FC >100 o comunque necessità di monitoraggio dei parametri vitali anche a causa di dolore toracico o sincope).

La metodologia adottata (utilizzo di sonda "convex" 1-8 MHz con scansioni longitudinali su sei campi polmonari, apicale, medio e basale posteriore, bilateralmente) aveva come obiettivo l'identificazione del pattern B (sindrome interstiziale con almeno 3 o più' linee-B separate o confluenti, polmone "bianco" o aree di consolidamento subpleurico in almeno uno dei sei campi di studio).

Le valutazioni ecografica (che è stata eseguita da più' operatori ma standardizzata nella refertazione) e

TC sono state entrambe eseguite "al tempo zero" in Pronto Soccorso, su 131 pazienti valutabili.

Nel 99.2% dei pazienti (130) con valutazione ecografica positiva l'esame TC ha confermato la presenza di una polmonite interstiziale.

Il risultato, sebbene derivi da un'approccio ecografico semplificato ed eseguito in un contesto di "urgenza", ha rivelato un'elevata sensibilità della metodica, permettendo di identificare il coinvolgimento polmonare in maniera meno invasiva e più' rapida. Come comprensibile, emergono alcuni punti di criticità che dovrebbero essere utilizzati come spunto per un approccio clinico e strumentale ragionato:

- l'assenza di dati su pazienti SARS-CoV-2 negativi non permette di quantificare la sensibilità: questo significa che probabilmente l'utilizzo della metodica ecografica "a tappeto" su tutti i pazienti afferenti in PS con sintomaticità nulla o lieve potrebbe portare ad un incremento diagnostico di patologia polmonare ed un conseguente sovratrattamento e/o incremento dell'utilizzo delle risorse sanitarie in quadri clinico/strumentali silenti o poco rilevanti, pertanto meritevoli di sola osservazione o terapia sintomatica.

- non è stato preso in considerazione il confronto con la metodica radiologica tradizionale (RX Torace) che costituisce, secondo la maggior parte delle linee guida, un punto cardine nella diagnostica della polmonite: un triplo confronto (RX, TC, Eco torace) probabilmente non avrebbe fornito ulteriori informazioni utili in quanto, come noto, la polmonite interstiziale può precocemente presentare quadri radiologici convenzionali negativi o poco significativi (a fronte di simultanei quadri TC / ecografici già positivi)

- la trattazione riguarda i pazienti SARS-CoV-2 positivi ma può essere ragionevolmente applicata a tutte le forme infettive responsabili di polmonite interstiziale (ad esempio il virus dell'influenza H1N1) che purtroppo non sono scomparse.

Sulla base di quanto sopra esposto, nei contesti dove è disponibile una strumentazione che permetta di eseguire una valutazione ecografica è incoraggiata l'adozione di protocolli e flow-chart che permettano

una stratificazione del paziente già in fase diagnostica pre-microbiologica.

Sebbene la patologia polmonare da coronavirus non possa definirsi “tempo-dipendente” al pari dell’infarto miocardico acuto (STEMI) e dell’ictus cerebrale ischemico, è ipotizzabile che identificare e trattare precocemente le forme a maggior rischio di evoluzione sfavorevole possa migliorare l’outcome del paziente: in questo contesto gioca sicuramente un ruolo di primaria importanza, ad esempio, l’evitare ritardi nell’inizio della ventilazione non invasiva.

A rafforzare il concetto di rapidità nella diagnosi e di incisività nella terapia, non si può non notare che la stessa prescrizione della terapia antivirale (Remdesivir, secondo criteri AIFA) è limitata ad un lasso di tempo minore/uguale di dieci giorni tra l’insorgenza dei sintomi e la diagnosi.

I pazienti che si presentano alla prima valutazione medica con sintomi di allarme (tosse, febbre, dispnea) e che presentino significative alterazioni dei parametri vitali <sup>(2)</sup> dovrebbero essere sottoposti in prima battuta ad ecografia toracica, successivamente TC torace in caso di esito positivo (con risparmio di risorse, vantaggio in termini di radioprotezione e maggiore rapidità nel percorso diagnostico).

L’ esecuzione dell’RX Torace potrebbe essere riservata solamente ai pazienti con quadro ecografico negativo o pazienti senza significative alterazioni dei parametri vitali ma con quadro di presentazione sospetto.

In questo contesto è sempre bene tenere presente la diagnostica differenziale completa dell’insufficienza respiratoria che comprende anche altre cause per cui è sempre consigliabile eseguire l’esame radiologico ritenuto più appropriato sulla base dei reperti clinici/ecografici rilevati.

Il ruolo dell’ecografia del torace è di estrema importanza anche dopo la prima valutazione, infatti durante la degenza (in area medica o in terapia semintensiva):

- permette di eseguire il monitoraggio del coinvolgimento polmonare nei pazienti positivi che necessitano di frequenti rivalutazioni per definire il

livello di terapia ottimale

- permette di monitorare ulteriormente i pazienti con quadro clinico dubbio o sospetto ma primo accertamento microbiologico negativo e/o quadro radiologico iniziale non dirimente (pazienti definiti “grigi”)

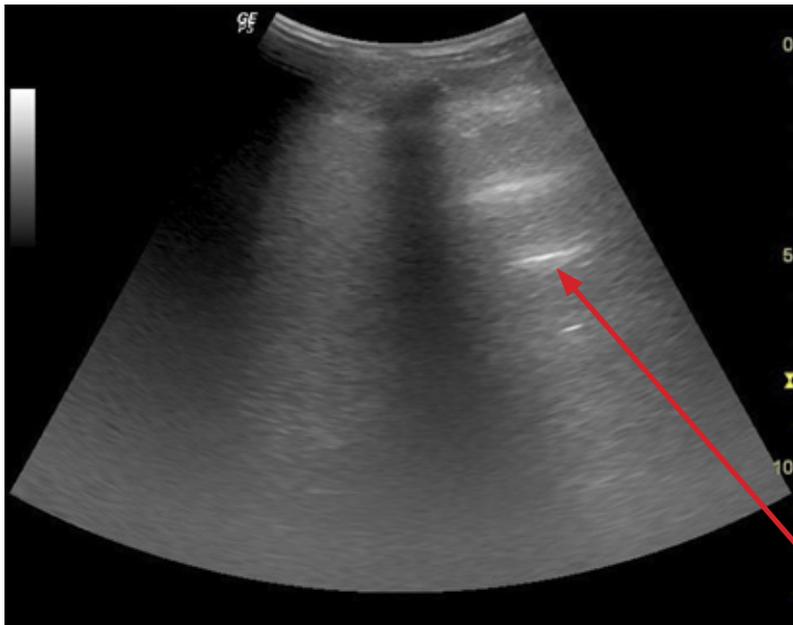
Pur tenendo in considerazione che il lasso di tempo trascorso dall’esordio della pandemia ad ora è stato relativamente breve per ottenere dati estensivi sul follow up radiologico nei pazienti che sono stati affetti da polmonite interstiziale da SARS-CoV-2, le attuali evidenze dimostrano che una quota di pazienti manifesta delle alterazioni clinico/radiologiche assimilabili ad un quadro di fibrosi polmonare.

E’ ragionevole che lo studio ecografico del torace in follow up possa dare risultati analoghi e sovrapponibili allo studio TC.

Di seguito immagini radiologiche ed ecografiche a confronto con didascalie.

## BIBLIOGRAFIA

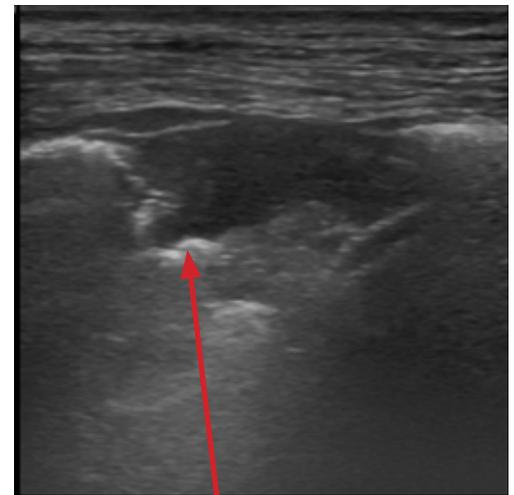
1. A simple lung ultrasound protocol for the screening of COVID 19 pneumonia in the emergency department, Alessandro Dacrema et al .
2. SO2 <94%, PA sis <90 mmHg, FR >25, FC >100 P/F <250



Paziente COVID positivo “accidentale” ricoverato per altra patologia.

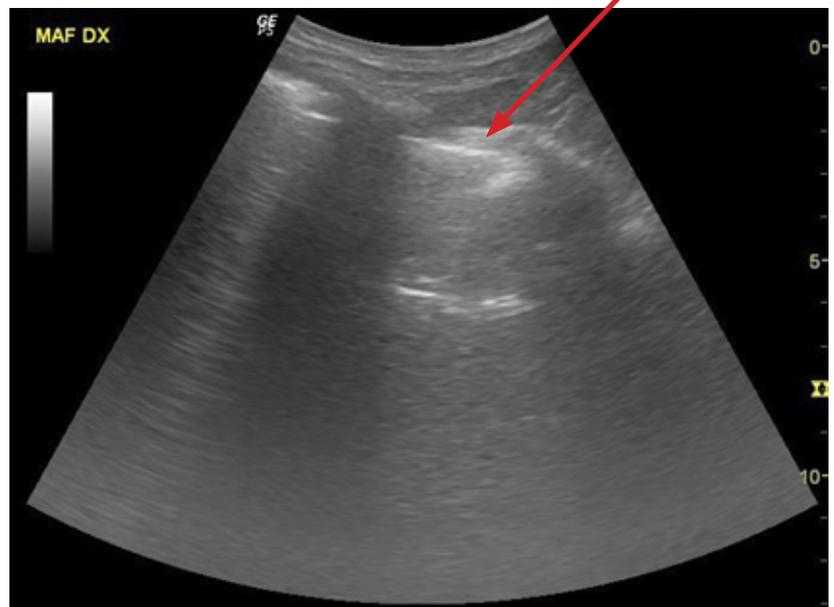
Emittorace destro: A fronte di un quadro radiologico silente eccezion fatta per la presenza di minimo versamento pleurico (in posizione supina) non compaiono alterazioni suggestive per polmonite interstiziale.

Si può vedere a sinistra il tradizionale pattern di tipo “A” con presenza di multiple linee orizzontali di riverbero.



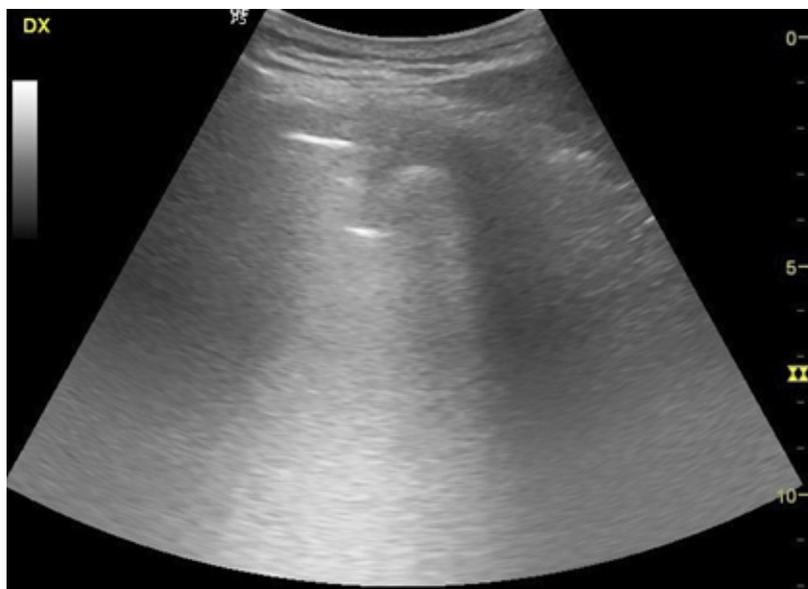
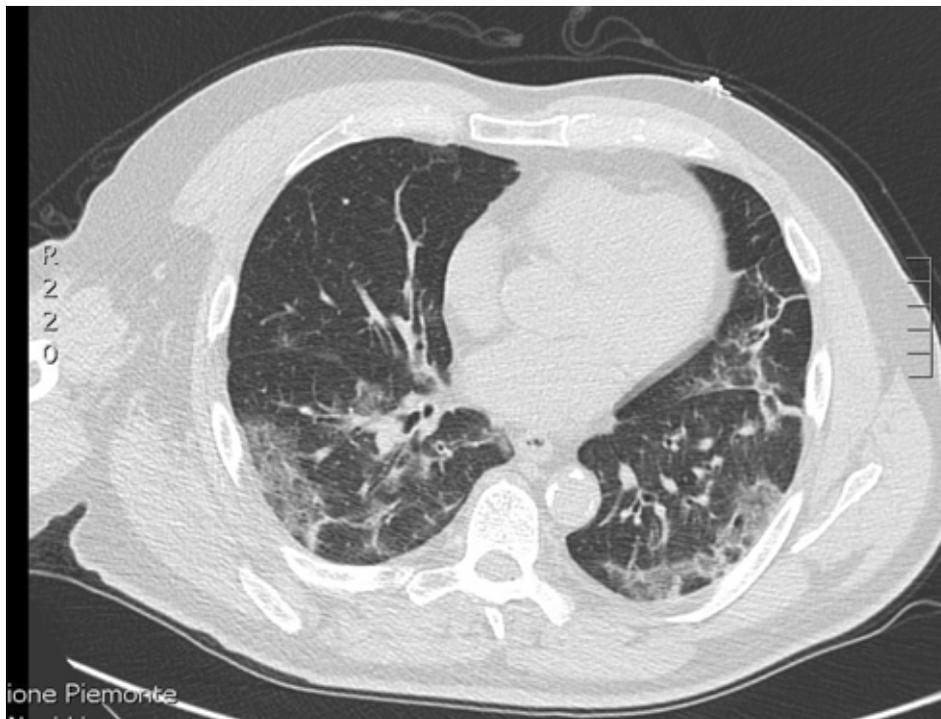
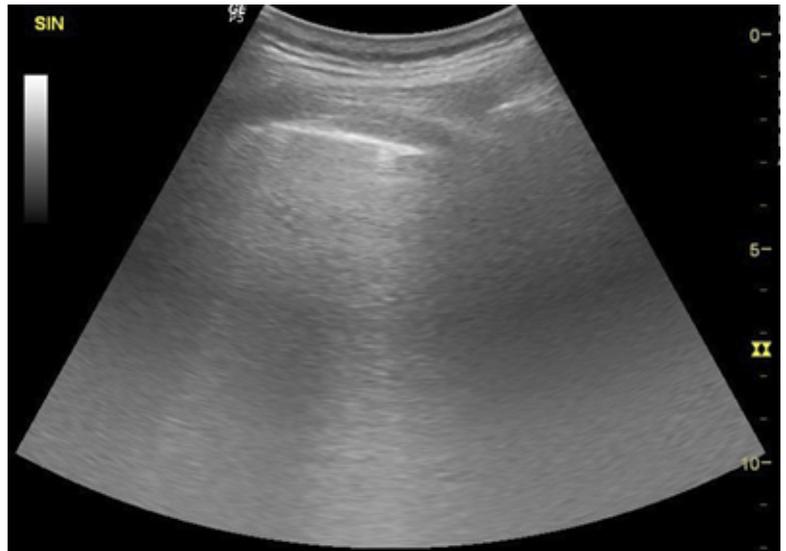
Emittorace sinistro: pur in presenza di pattern polmonare ancora normale si evidenzia un incremento dell’ecogenicità parenchimale da iniziale imbibizione con iniziale focale interfaccia ipoecogena in laterale, come evidenziato anche con sonda lineare.

Alla TC presenza di versamento pleurico, che in posizione seduta si si dispone in sede declive.



Paziente COVID positivo valutato dopo giorni di sintomaticità e trattato con NIV per importante insufficienza respiratoria ricoverato per altra patologia.

Emitorace sinistro: quadro ecografico con pattern "B" sovrapponibile al quadro TC, pur tenendo in considerazione che nello specifico caso la severità dell'insufficienza respiratoria non è proporzionale al quadro radiologico, in paziente senza significative comorbidità.

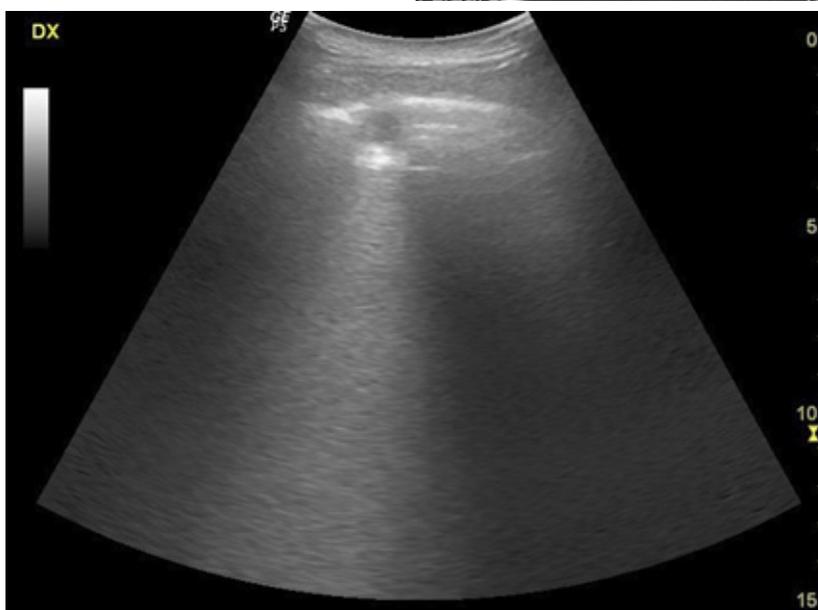
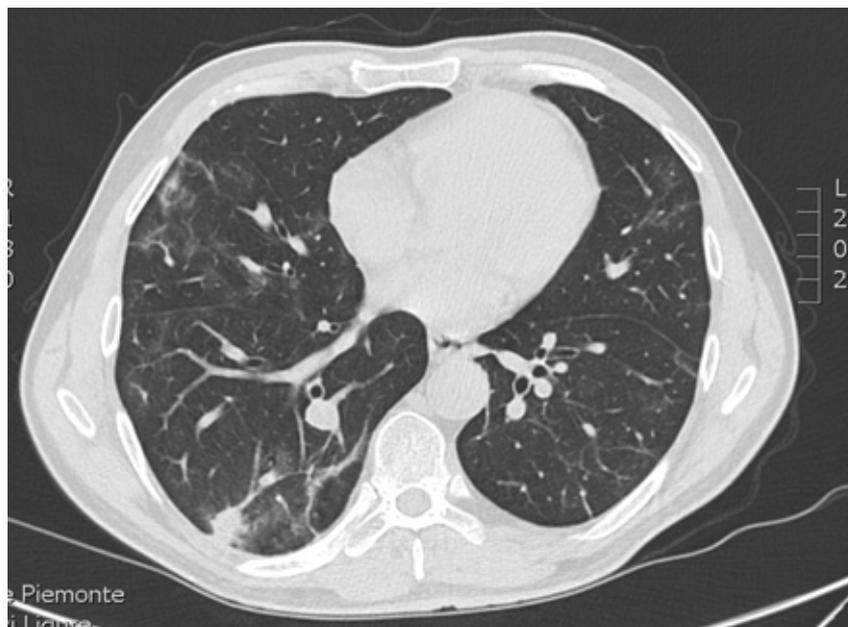
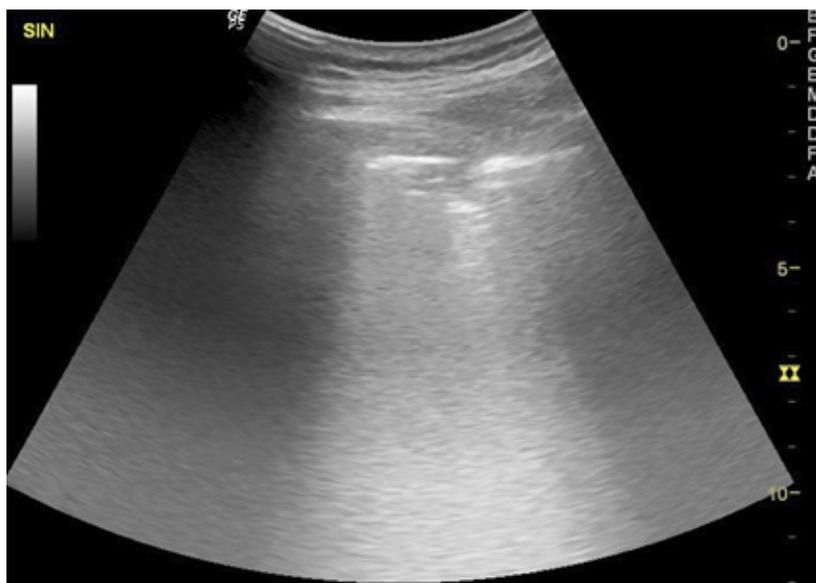


Emitorace destro: quadro ecografico con pattern "B" con iniziali aree di consolidamento subpleurico.

Ex Paziente COVID, al momento della valutazione negativo, senza insufficienza respiratoria ma diagnosi di TVP.

Emitorace sinistro: quadro ecografico con pattern “B” ma prevalenza di consolidamenti subpleurici, tale quadro sembrerebbe sovrastimare il quadro TC: ripercorrendo l’intero esame radiologico si nota che le alterazioni parenchimali sono “focali”, così come evidenziato nell’immagine contrassegnata con “DX”.

Con sonda lineare eseguita CUS diagnostica per TVP. Il paziente in caso di insufficienza respiratoria dovrebbe essere sottoposto ad angioTC per escludere TEP.



Ugo Paliani

Lorenzo Alunni

Alessandro Marchesi

Francesca Piacenti

## SARS-CoV-2: FARMACI INUTILI, POTENZIALMENTE UTILI, UTILI

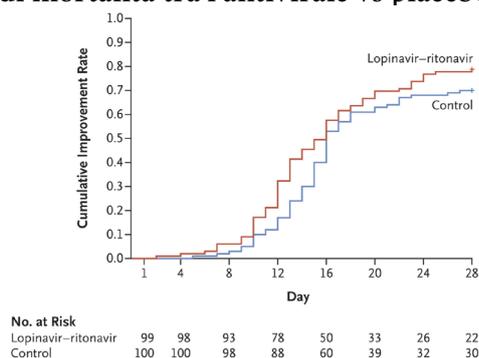
Premessa fondamentale è quella di ricordare l'importanza della prevenzione, in particolar modo attraverso l'uso delle mascherine chirurgiche sia in ambienti chiusi sia all'aperto; le si sono dimostrate ad oggi, sulla scorta di numerosi trials, il presidio più efficace per ostacolare la diffusione del contagio virale.

All'interno di questo articolo andremo a esaminare quelle che sono le attuali evidenze scientifiche apparse in letteratura internazionale sul trattamento farmacologico dell'infezione da SARS-CoV-2, basandoci per lo più sulle prestigiose Linee Guida Statunitensi elaborate dal panel dell'NIH.

### FARMACI INUTILI

**LOPINAVIR/RITONAVIR:** Il panel di NIH dà una raccomandazione contraria al suo utilizzo (Recommendation Rating AI).

Tale raccomandazione è supportata da un RCT pubblicato sul NEJM <sup>(1)</sup>, il primo espletato in piena pandemia, su 200 pazienti cinesi affetti da una forma severa di COVID-19; a fronte di un 20% totale di eventi avversi gastrointestinali verificatisi nel braccio lopinavir/ritonavir non si sono registrate a 28 giorni dalla randomizzazione differenze statisticamente significative in termini di miglioramento clinico e tasso di mortalità tra l'antivirale vs placebo.



Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.

**IDROSSICLOROCHINA:** Anche per tale antimetabolico il panel dà una raccomandazione contraria al suo utilizzo sia nei pazienti ospedalizzati che in quelli non ospedalizzati, con o senza azitromicina associata (Recommendation Rating AI).

Prima di parlare dell'enorme mole di dati scientifici che hanno portato a tale raccomandazione negativa è doveroso fare alcune considerazioni di carattere generale:

1) L'infezione da SARS-CoV-2 è gravata di per sé da un elevato rischio di sviluppare aritmie potenzialmente letali.

2) L'idrossiclorochina, come è noto da molti anni e soprattutto per dosaggi elevati, può promuovere di per sé un prolungamento del QT.

3) Pazienti colpiti dalla infezione sono spesso portatori di comorbidità che possono essere esse stesse motivo di prolungamento del QT: ipokaliemia, età > 65 anni, diabete mellito, IRC, diarrea, scompenso cardiaco, FA.

Il 23 aprile l'EMA emana un alert <sup>(2)</sup> sull'idrossiclorochina che invita i medici a porre una particolare attenzione non solo relativamente ai problemi aritmici correlabili al farmaco ma anche nei confronti di quelli renali, epatici, delle crisi comiziali e delle ipoglicemie, citati da recenti studi clinici.

Tale reminder è stato confermato dall'FDA <sup>(3)</sup> il di seguente che si è pronunciata apertamente contro l'utilizzo dell'idrossiclorochina "outside of the hospital" poichè nei pazienti trattati coi dosaggi elevati di solito utilizzati nell'infezione da SARS-CoV-2, viene consigliato uno stretto monitoraggio di ECG oltre che di elettroliti, funzionalità epatica e

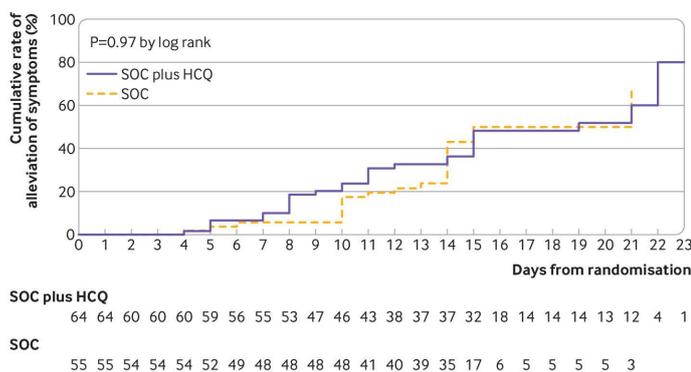
renale, tutto ciò logicamente di difficile attuazione a casa del paziente.

Da segnalare altresì, alcuni giorni prima dell’emanazione degli alerts suddetti di FDA ed EMA, che la famosa piattaforma di preprint “MedRxiv” (4), mostrava un’interessante analisi retrospettiva condotta su quasi 400 veterani statunitensi ricoverati per COVID-19, categorizzati per farmaci assunti durante la degenza; in tali pazienti si registrava un significativo incremento del “rischio di morte per qualsiasi causa” nel gruppo utilizzante idrossiclorochina, (adjusted HR, 2.61; 95% CI, 1.10 to 6.17; P=0.03) rispetto agli altri 2 gruppi utilizzando l’associazione idrossiclorochina + azitromicina e non idrossiclorochina.

Tabella 2. Fattori di rischio che predispongono alle aritmie da farmaci.

Sesso femminile	Ipokaliemia	Extrasistolia cardiaca frequente
Età >65 anni	Ipomagnesiemia	Fibrillazione atriale
Diabete non controllato	Ipercalcemia	Intervallo QT di base allungato
Diarrea ricorrente	Edema cerebrale	Sindrome del QT lungo
Malassorbimento	Emorragia cerebrale	J-wave pattern
Malnutrizione	Scompensamento cardiaco e diuretico	Bradipatia di base
Cirrosi scompensate	Cardiopatia di base	Ipotermia
Insufficienza renale cronica grave	Cardiopatia ischemica attiva	Farmaci che allungano QT

Alcune settimane più tardi JAMA (5) pubblicava uno studio di coorte retrospettivo su più di 1400 pz ospedalizzati a New York per COVID-19 evidenziando che il trattamento con HCQ associato o meno ad azitromicina non era associato ad una significativa riduzione dell’in-hospital mortality.



Il “British Medical Journal” (6) alcuni giorni più tardi ci ha detto un’altra cosa fondamentale su un trial randomizzato in 150 pazienti ospedalizzati per una forma non grave di COVID-19 e cioè che l’esposizione ad idrossiclorochina dava adito ad una simile probabilità di eliminazione virale rispetto allo “standard of care” cioè in soldoni non migliora

l’eliminazione del virus rispetto alla “usual therapy”.

Sempre dalle pagine del “British Medical Journal” (7), altro studio osservazionale comparativo che veniva pubblicato lo stesso giorno su 180 pazienti con una forma grave di COVID-19 ci segnalava che l’idrossiclorochina non riduceva i trasferimenti dei pazienti in terapia intensiva (ICU) e nemmeno la loro mortalità a distanza di 21gg dal ricovero iniziale.

Un mese più tardi veniva pubblicato sul New England Journal of Medicine (8), uno studio osservazionale su più di 1400 pz che evidenziava come il rischio di intubazione o morte non era significativamente più alto né più basso nei pazienti ricevuti idrossiclorochina rispetto a coloro che non lo avevano assunta.

Un altro trial randomizzato pubblicato su “Annals of Internal of Medicine” (9) riguardante circa 500 pz non ospedalizzati in fase precoce di diagnosi di malattia COVID-19, evidenziava come l’idrossiclorochina

non riducesse significativamente la severità dei sintomi, rispetto alla “usual care”.

La parola fine sull’utilizzo dell’idrossiclorochina nel COVID-19 è stata messa perentoriamente dall’OMS il 26/05/2020, data in cui il massimo Ente Regolatorio pone il divieto di utilizzo della molecola in questa affezione.

## FARMACI POTENZIALMENTE UTILI

Farmaci promettenti ma che sono, coi trials prodotti sinora, diciamo ancora un po’ nel limbo, il cui giudizio finale resta pertanto ancora sospeso.

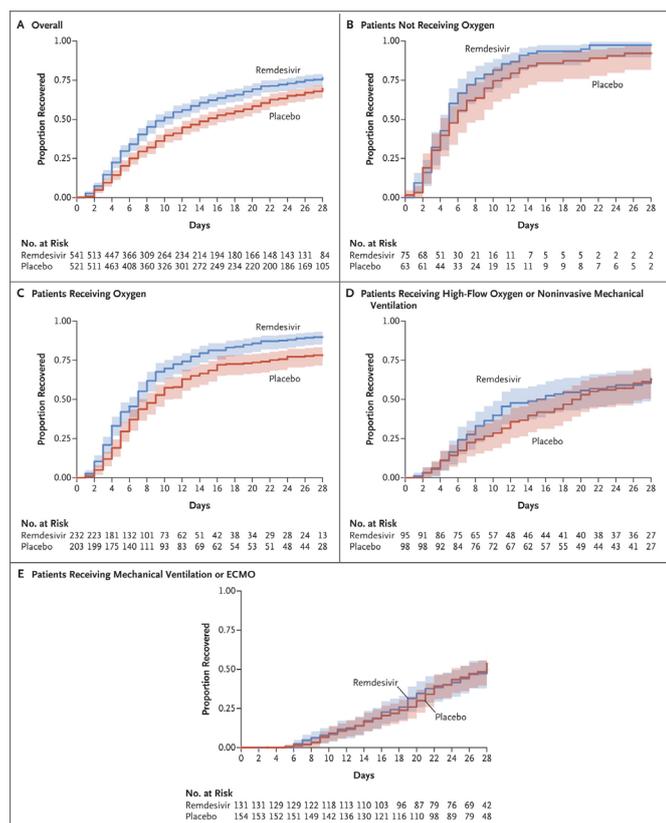
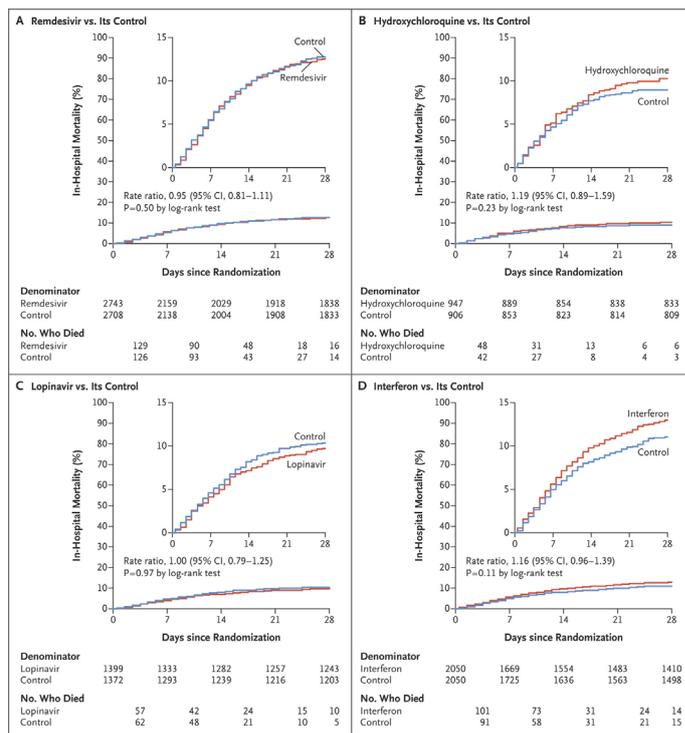
**REMDESIVIR:** un trial clinico randomizzato (10) comprendente 1062 pazienti con Polmonite da SARS-CoV-2 ha dimostrato un tempo medio di ricovero ridotto di 5 giorni (10 anziché 15) nei soggetti trattati con Remdesivir rispetto ai trattati con placebo.

L’antivirale, tuttavia, ha dimostrato di ridurre il tempo di guarigione solamente nei pazienti sottoposti ad ossigenoterapia (CN e VM), non in quelli in NIV, IMV ed ECMO.

A febbraio 2021 il NEJM pubblica in un RCT, i risultati appartenenti al “Solidarity Therapeutics Trial” (11), coordinato dall’OMS e condotto su 4 farmaci antivirali.

In 405 ospedali di 30 paesi diversi, 11330 adulti sono stati sottoposti a randomizzazione per i seguenti antivirali: 2750 con Remdesivir, 954 con Idrossiclorochina, 1411 con Lopinavir, 2063 con Interferone e 4088 con placebo (con un’aderenza al trattamento del 95%).

Nessuno dei 4 farmaci somministrati singolarmente o in combinazione ha portato a riduzione della letalità né della durata di ricovero né del rischio di intubazione rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto alcun farmaco.



**COLCHICINA:** Il 27 Gennaio 2021 la famosa piattaforma di preprint “MedRxiv” ha segnalato un RCT (12) coinvolgente 4488 pazienti non ospedalizzati per COVID-19 di età media di 54 anni e con mediamente due comorbidità, i quali sono stati randomizzati ad assumere colchicina 0.5 mg x 2 al dì per 3 giorni e poi 1 mg/die per 30 gg vs placebo.

L’endpoint primario era il composito di morte od ospedalizzazione per COVID-19, l’outcome secondario il ricorso a ventilazione meccanica.

Nell’analisi pre-specificata dei 4159 con COVID-19 confermati dal test PCR, l’outcome primario si è verificato nel 4.6% e nel 6% di pazienti in colchicina e placebo rispettivamente (odds ratio, 0.75; 95% CI, 0.57 to 0.99; P=0.04).

In questi pazienti il tasso di ospedalizzazione dovuto a COVID-19 era ridotto del 25% nei trattati con colchicina rispetto al gruppo di controllo (odds ratios 0.75 (95% CI, 0.57 to 0.99)).

Inoltre la necessità di ricorrere alla ventilazione meccanica era ridotta del 50% (odds ratio, 0.50; 95% CI, 0.23 to 1.07) ed il tasso di mortalità del 44% (odds ratio 0.56 95% CI, 0.19 to 1.66), sempre nel gruppo colchicina, seppur con intervalli di confidenza molti ampi.

Le conclusioni degli autori sono pertanto che in tali pazienti la colchicina ha ridotto significativamente il tasso composito di morte od ospedalizzazione e la conferma di questi risultati in futuro farebbe della colchicina il 1° farmaco domiciliare os al mondo efficace nel prevenire le complicanze nel COVID-19.

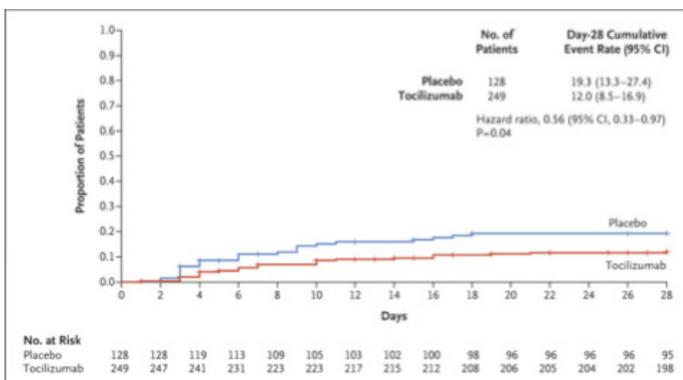
Table 2. Rates and Odds Ratios for Major Clinical Outcomes.

Clinical Outcome	Colchicine	Placebo	Odds Ratio (95% CI)	P Value
<b>ITT population</b>				
	N=2235	N=2253		
Primary composite endpoint - no. (%)	104 (4.7%)	131 (5.8%)	0.79 (0.61-1.03)	0.08
Components of primary endpoint:				
Death - no. (%)	5 (0.2%)	9 (0.4%)	0.56 (0.19-1.67)	
Hospitalization for COVID-19 no. (%)	101 (4.5%)	128 (5.7%)	0.79 (0.60-1.03)	
Secondary endpoint:				
Mechanical ventilation - no. (%)	11 (0.5%)	21 (0.9%)	0.53 (0.25-1.09)	

**TOCILIZUMAB:** Il panel dà raccomandazione contraria all'utilizzo di tale molecola e propri analoghi contro il COVID-19 per i pazienti non in terapia intensiva (B2A) <sup>(13)</sup>;

la doccia fredda è arrivata proprio dal gruppo Roche, che ha riconosciuto il fallimento di un trial <sup>(14)</sup> che esaminava l'effetto del loro farmaco antinfiammatorio su 450 pazienti ricoverati per una grave polmonite associata COVID-19 non in ventilazione meccanica, randomizzato versus placebo;

si evincono risultati compatibili con una riduzione della probabilità di progressione verso l'endpoint composito (ventilazione meccanica o morte; HR 0,56%; 95% CI, 0,33-0,97; P=0,04) ma non si è registrato un miglioramento della sopravvivenza.



### PLASMA DEI GUARITI CONVALESCENTI:

In questo caso le raccomandazioni del panel NIH sono sostanzialmente legate al fatto che non ci sono dati sufficienti al momento attuale per raccomandare o meno l'utilizzo del plasma dei convalescenti nel COVID-19.

Un trial clinico randomizzato (Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19) <sup>(15)</sup> è stato sospeso prematuramente dopo 103 pazienti (anziché 200 pazienti) arruolati a causa del mancato raggiungimento di “clinical improvement” nei pazienti trattati con plasma dei convalescenti (HR 1.40; 95% CI 0,79-2,49 P=0.26).

Un altro RCT è stato condotto in India su 464 pazienti (Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: an open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial; PLACID Trial) <sup>(16)</sup> con infezione da SARS-CoV-2 e forma moderata di malattia (P/F compreso tra 200 e 300) randomizzati allo “standard of care” e allo “standard of care” + plasma dei convalescenti con endpoint primario il composito di mortalità a 28 giorni o la progressione a malattia severa (P/F < 100); nel gruppo plasma non si è registrata una significativa riduzione mortalità né riduzione della progressione verso una forma severa rispetto al solo “standard of care”.

Infine v'è da segnalare un RCT <sup>(17)</sup> pubblicato nel NEJM il 6 gennaio 2021 (“Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe COVID-19 in Older Adults”) che ha coinvolto 160 pazienti ospedalizzati per una forma moderata di SARS-CoV-2, sottoposti entro 72 ore dall'inizio dei sintomi ad infusione di plasma da donatori con elevati valori di IgG versus placebo, con endpoint primario lo sviluppo di una grave malattia respiratoria (Frequenza Respiratoria > 30, SatO2 <93% in aria ambiente).

La malattia severa respiratoria si è sviluppata nel 16% dei pazienti sottoposti a plasma contro il 31% del placebo (RR 0,52 95% CI 0,29-0,94 P=0.03) con riduzione del rischio relativo del 48%; pertanto la precocissima infusione di plasma di convalescenti con alto titolo (in pazienti di età media 77 anni) ha ridotto significativamente la progressione di COVID-19.

Restano forti dubbi sulla trasferibilità dei risultati di tale trial sulla popolazione reale: è stato segnalato da numerose casistiche che in Italia ad esempio, i soggetti che hanno avuto diagnosi di COVID-19 si ricoverano mediamente in Ospedale (dove

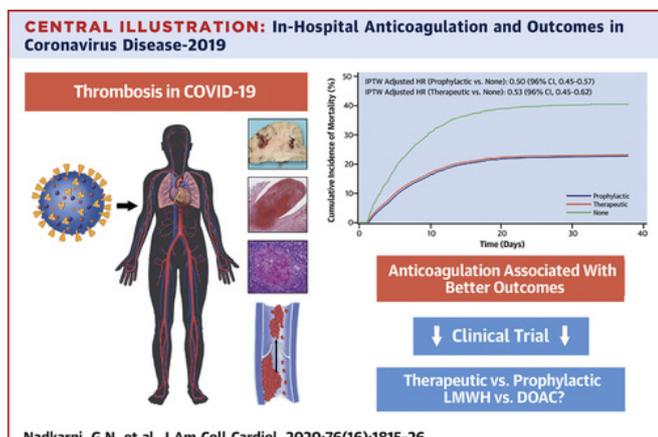
potrebbero esser sottoposti ad infusione di plasma dei convalescenti ad alto titolo) dopo 6-7 giorni dai sintomi iniziali.

Restiamo pertanto in fervida attesa dei risultati del Trial italiano "TSUNAMI" su tale approccio terapeutico che dovrebbero essere disponibili entro la fine del mese di Febbraio 2021.

## FARMACI UTILI

### EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE:

*COVID-19 è una malattia infettiva che dà adito ad uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico sia micro che macrovascolare ed eventi trombotici sia arteriosi che venosi per cui la diagnosi precoce e lo stretto monitoraggio dell'ecompiacazione trombotiche possono risultare salvavita.*



In alcune Linee Guida (ISTH, NEATF, ESVM, SISET) in pazienti COVID-19 ospedalizzati senza diagnosi di Trombo-Embolismo Venoso ma con alto rischio trombotico ed in gravi condizioni cliniche vengono consigliate dosi intermedia di EBPM (es. 4000 UI di enoxaparina bid), seppur dati rilevati su più di 4300 pazienti ricoverati al Mount Sinai Hospital (18), uno dei più antichi, grandi e migliori ospedali degli Stati Uniti abbiano in realtà mostrato che la reale differenza in termini di sopravvivenza (di 1 a 2) è tra chi ha usato l'eparina e chi non l'ha usata e non vi è una differenza in chi è stata utilizzata in termini profilattici ed in termini terapeutici.

L'altro lato della medaglia: il 20% di complicanze emorragiche gravi (esempio: ematomi dell'ileoipoaso che dobbiamo embolizzare e che spesso inoltre vanno incontro ad infezione).

Nei pazienti affetti da COVID-19 al di fuori dell'ospedale le NIH Guidelines non danno indicazione al trattamento profilattico per la VTE (poiché non vi sono trials ad hoc), mentre nei pazienti ospedalizzati è mandatorio l'utilizzo di Enoxaparina 4000UI (Evidence AIII).

Tale ultima indicazione ci è suggerita in particolar modo da uno studio retrospettivo condotto in alcuni ospedali cinesi (19), su quasi 500 pazienti positivi per SARS-CoV-2 con malattia severa, sottoposti a trattamento con Enoxaparina per 7-10 giorni a dosaggio profilattico nel quale si mostrava come la mortalità a 28 giorni non fosse risultata significativamente difforme tra i 2 gruppi "heparin users e non users", tuttavia la mortalità nel gruppo eparina risultava ridotta di circa il 20% nel sottogruppo dei pazienti più gravi, cioè coloro che avevano un SIC score  $\geq 4$  (comprensivo di elementi laboratoristici a prognosi infausta come piastrine  $< 100000/\text{mmc}$ , un INR  $> 1.4$ , creatinina  $> 1.5$ , sistolica  $< 100 \text{ mmHg}$ ) od in coloro che avevano un D-dimero aumentato 6 volte oltre il limite normale.

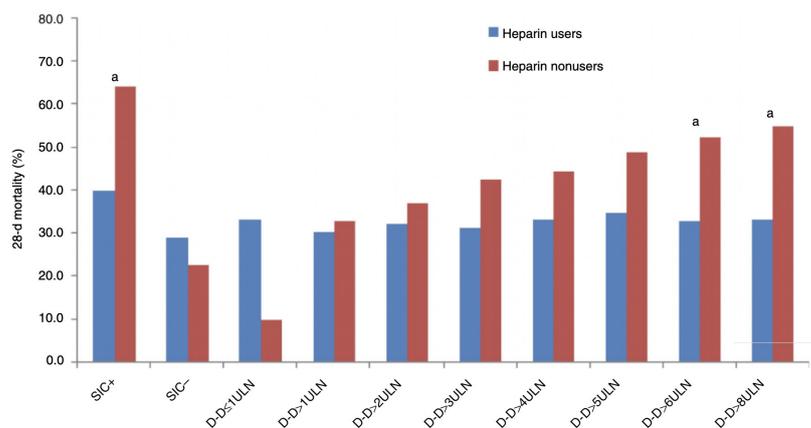
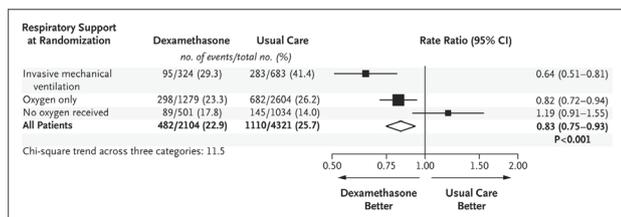


FIGURE 2 A paired bar chart showing the mortality between heparin users and nonusers in stratified patients. D-D, D-dimer; SIC<sup>+</sup>, SIC score  $\geq 4$ ; SIC<sup>-</sup>, SIC score  $< 4$ ; ULN, upper limit of normal (0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ); a,  $P < .05$  between heparin users and nonusers

**DESAMETASONE/TERAPIA STEROIDEA:**

Un trial randomizzato pubblicato a luglio 2020 sul NEJM <sup>(20)</sup>, comprendente 2104 pazienti COVID trattati, dopo almeno 5 giorni dall'inizio dei sintomi (cioè fuori dalla fase di replicazione virale), con Desametasone 6 mg OD (ev od os) per circa 10 giorni vs la usual care, dimostrava nel "gruppo steroide" una riduzione della mortalità pari a circa 1/3 nei pazienti ventilati (NIV, IMV ed ECMO) e di circa 1/5 nei pazienti con ossigenoterapia non ventilati (CN, VM).

Non si assisteva ad alcun calo della mortalità tra i pazienti invece che non necessitavano di supporto respiratorio; anzi, di converso, in tal gruppo "no



oxygen received" si è registrato addirittura un incremento della mortalità del 19%, seppur non significativo rispetto al placebo.

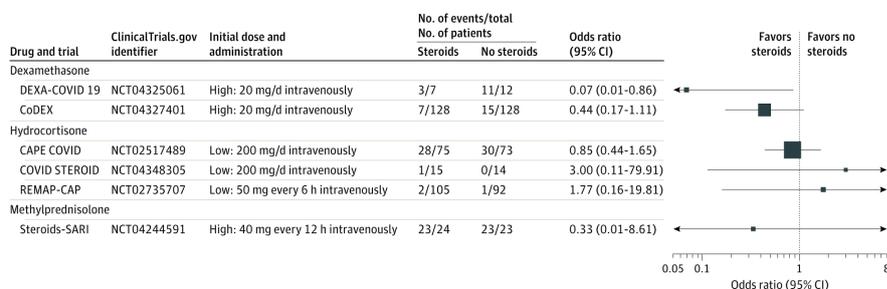
Una metanalisi <sup>(21)</sup> di RCTs è stata infine pubblicata a settembre 2020 su Jama e riguarda la somministrazione di corticosteroidi in pazienti clinicamente molto gravi (la maggior parte erano intubati).

Sono stati estrapolati dati da 7 RCT (il rischio di bias è stato valutato come basso in 6 su 7) comprendenti circa 1700 pazienti, vaglianti la terapia con 3 diversi steroidi: desametasone, metilprednisolone ed idrocortisone con endpoint primario mortalità per tutte le cause a 28 giorni.

Dalla randomizzazione quest'ultima è stata ridotta del 34% nel gruppo trattato con steroidi (OR 0,66, 95% CI, 0,53-0,82 P<0,001) con, potremmo dire, un trend di maggiore efficacia per il desametasone e l'idrocortisone; sulla scorta di tali dati l'OMS ha raccomandato nei soggetti con COVID-19, con malattia grave o critica l'utilizzo di steroidi sistemici (raccomandazione forte con forza di evidenza moderata) mentre ne ha sconsigliato l'utilizzo nei

pazienti non gravi per il rischio di incremento di mortalità.

Riguardo i dosaggi equivalenti le Linee Guida IDSA e AR-CHNP suggeriscono in alternativa al Desametasone 6 mg ev: Metilprednisolone 32 mg, Prednisone 40 mg.

**BIBLIOGRAFIA**

1. [nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282).
2. [ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine\\_en.pdf](https://ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf).
3. [fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or).
4. [medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2).
5. [jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117?resultClick=1](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117?resultClick=1).
6. [bmj.com/content/369/bmj.m1849](https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849).
7. [bmj.com/content/369/bmj.m1844](https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1844).
8. [nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410).
9. [acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207](https://doi.org/10.7326/M20-4207).
10. [nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764).
11. [nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184).
12. [medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1).
13. [covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/).
14. [roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm](https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm).
15. [jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766943](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766943).
16. [bmj.com/content/371/bmj.m3939](https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3939).
17. [nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033700](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700).
18. [covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy/](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy/).
19. [onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14817](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14817).
20. [nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436).
21. [jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279).

Roberto Marchetti

# LA GESTIONE PSICOLOGICA DEL MALATO COVID-19

La situazione di emergenza dovuta alla pandemia di COVID-19 mette a dura prova la salute psicologica nel breve, medio, e lungo termine.

Le preoccupazioni e l'incertezza aumentano con l'aggiornamento quotidiano dei dati su contagio e letalità del virus e sul suo approssimarsi ai luoghi in cui viviamo.

Stiamo vivendo un'emergenza mondiale che genera reazioni psicologiche sia individuali che collettive.

Tra le risposte collettive ci sono state, soprattutto nelle prime fasi della diffusione dell'epidemia e in corrispondenza delle regolamentazioni governative, reazioni di massa caratterizzate dall'allontanamento dalle zone più critiche (ricongiungendosi alle famiglie in altre regioni, raggiungendo la casa al mare o in montagna, andando in vacanza...) e dall'assalto ai supermercati.

Sono comportamenti dettati dalla necessità di reagire a una situazione di crisi e con un'intensità a essa proporzionata. Più questi episodi sono riportati senza spiegazioni sui mezzi di comunicazione, più tendono a ripetersi.

Il paziente diventa quindi "psicologico" prima di avere un contatto diretto o indiretto con il COVID-19: una prevenzione in questo contesto è data dal cambiamento delle informazioni apprese.

Oltre alle risposte collettive esistono poi le risposte individuali che variano in base alle risorse e al contesto di ciascuno che, a loro volta e nel loro insieme, modulano i livelli di ansia e di paura già sperimentati.

Se poi già ci si trovava in determinate condizioni psicopatologiche, di fragilità o di disabilità, la situazione tra preoccupazioni, incertezza e sconvolgimenti del quotidiano può diventare molto difficile da gestire.

Quindi in un modo o nell'altro siamo tutti pazienti (psicologici) COVID-19.

Le implicazioni psicologiche della pandemia sono inevitabilmente presenti per tutti.

Pensiamo a chi non è contagiato e a chi non è un addetto ai lavori.

Qual'è l'argomento più discusso?

Lo sappiamo bene. Inconsapevolmente applichiamo quella tecnica di psicologia dell'emergenza chiamata defusing, andiamo a "disinnescare", a scaricare l'ansia semplicemente parlandone con un'altra persona.

## INTERVENTO PSICOLOGICO

L'intervento psicologico su pazienti COVID-19 dovrebbe essere dinamico e flessibile in modo da adattarsi alle diverse fasi dell'epidemia e alla diversa tipologia dell'utente.

Nella fase iniziale lo psicologo, lo psicoterapeuta e lo psichiatra dovrebbero collaborare con il resto degli operatori sanitari nel trattamento immediato del paziente affetto dal virus.

Infatti è importante identificare precocemente le categorie più vulnerabili e i pazienti con pregressa psicopatologia in modo da supportarli durante la degenza o la quarantena e monitorare l'insorgenza di sintomi psicopatologici.

Tra i sintomi che si possono sviluppare troviamo l'ansia, la paura, l'insonnia, lo stress, l'agorafobia, l'ipocondria, i disturbi del comportamento fino a sviluppare o riproporre un quadro di disturbo post-traumatico da stress (PTSD).

Lo stesso, da non dimenticare, vale per i parenti dei pazienti in condizioni critiche o deceduti.

L' intervento sul paziente dovrebbe essere basato sul colloquio per la ricerca, tra l'altro, di fattori di rischio, la valutazione dello stato mentale, la valutazione neuropsicologica, l'attenzione alla presenza di traumi precedenti e condotte autolesionistiche, tenendo conto della situazione socio-economica del paziente naturalmente rapportati al setting ed al contesto che abbiamo di fronte.

L' obiettivo di questo approccio è massimizzare in modo costante la resilienza soggettiva degli operatori stessi nella fase preparatoria ma anche durante e alla fine dell'emergenza.

Occorrono: formazione, facile accesso al supporto psicologico e quotidianamente defusing, briefing e de-briefing.

**Figure 1. Phases of psychological intervention**

Stages	Professionals to be involved	Interventions	Purposes
I	a. Psychologists and health care professionals. b. Psychologists.	a. Psychoeducation and support to healthcare professionals in patient management. b. Construction and administration of online questionnaires in order to detect psychological distress and other symptoms.	a. Containment of the reaction to fear and better adaptation to the emergency. b. Reception of a database on the needs of people in quarantine in order to develop ad hoc interventions.
II	Psychologists and psychiatrists.	Open online channels of psychological support for healthcare professionals, infection-positive patients, caregivers and the general population.	Preventively intercept relevant psychopathological symptoms and lower situational stress.
III	a. Psychologists. b. Psychologists and police.	a. Production and dissemination of psycho-educational information material for the general population in quarantine. b. Activation of toll-free numbers to support victims of domestic violence.	a. Reduce obsessive/anxious manifestations (such as thoughts and behaviours), limit health anxiety and stabilize mood. b. Prevention of domestic violence crimes.
IV	Psychologists and psychotherapists	Design and implementation of management interventions for the psychopathological consequences of the emergency (PTSD, depression, substance abuse) in health professionals and in the general population.	Reduce the post-traumatic impact of the emergency.

*Clinical Neuropsychiatry (2020) 17, 2*

Come si vede dalla **Tabella 1** gli scopi degli interventi da parte dei professionisti della salute mentale sono: prevenire, contenere, e ridurre le reazioni psicopatologiche.

Vediamo più da vicino la gestione psicologica di alcune categorie di pazienti fragili, con diagnosi di disturbo ossessivo compulsivo, e ansia non dimenticando che primaria ed imperativa è la formazione ed il supporto agli operatori sottoposti ad alto rischio di contagio.

Lo scopo è quello di identificare e gestire le reazioni emozionali come ansia, paura di contagiarsi e contagiare i propri cari, episodi acuti di stress con comportamenti distruttivi e auto-distruttivi fino ad arrivare al burn out.

## GESTIONE DELLO STRESS DA EPIDEMIA NEGLI ANZIANI

Gli adulti più anziani, specialmente se in isolamento o con declino cognitivo/demenza, possono diventare ansiosi, arrabbiati, agitati, eccessivamente sospettosi durante l'epidemia/la quarantena.

Occorre:

- fornire supporto emotivo attraverso le reti informali (famiglie) e i professionisti della salute mentale; condividere resoconti semplici su ciò che sta accadendo e fornire informazioni chiare su come ridurre il rischio di infezione;
- ripetere le informazioni ogni volta che sia necessario.

Bisogna prestare particolare attenzione ai gruppi ad alto rischio, cioè alle persone anziane che vivono da sole, senza parenti stretti, che hanno uno stato

socioeconomico basso e/o condizioni di comorbidità come declino cognitivo/demenza o altre condizioni psicopatologiche.

## GESTIONE DELLO STRESS DA EPIDEMIA NEI BAMBINI

Con i bambini è importante incoraggiare l'ascolto attivo e un atteggiamento comprensivo.

I bambini possono rispondere a una situazione difficile in diversi modi: aumentando la dipendenza dagli adulti di riferimento, manifestando ansia, rabbia o agitazione, ritirandosi, presentando incubi, enuresi notturna, frequenti cambiamenti di umore, ecc.

I bambini di solito si sentono sollevati se possono esprimere e comunicare la loro inquietudine in un ambiente sicuro e supportivo.

Ogni bambino ha il suo modo di esprimere le emozioni (con attività creative, con il gioco, ecc.).

Ricordarsi che i bambini spesso colgono i segnali emotivi dagli adulti di riferimento, quindi il modo in cui gli adulti rispondono alla crisi e gestiscono le proprie emozioni è molto importante.

Se un bambino deve essere separato dal suo *caregiver* primario, è necessario assicurarsi che sia fornito un adeguato supporto e che, quando possibile, siano mantenuti contatti regolari e frequenti.

I bambini dovrebbero continuare a mantenere il più possibile le abitudini e gli orari regolari oppure devono essere guidati a nuove routine quotidiane che comprendano attività scolastiche, gioco, relax, attività sociali.

Ai bambini devono essere fornite informazioni adatte all'età su ciò che sta accadendo, su come ridurre il rischio di infezione e su come tenersi al sicuro.

## INDICAZIONI PER AFFRONTARE L'EPIDEMIA PER LE PERSONE CON DISTURBO OSSESSIVO COMPULSIVO

È importante ricordare che questa è una situazione temporanea e che ci si può sentire a disagio.

Questo non vuol dire che la propria condizione stia peggiorando.

- Esempi di cosa fare:  
stabilire un limite di tempo di 5 minuti al giorno per la lettura di notizie e aggiornamenti da fonti attendibili. Concentrarsi sui fatti piuttosto che sulle emozioni provate. Fare delle pause, concedendosi attività piacevoli. Mantenere il più possibile le abitudini quotidiane. Se è in corso un trattamento, affrontare con il proprio terapeuta le preoccupazioni legate all'epidemia di COVID-19.

- Esempi di cosa non fare:  
evitare la tentazione di sapere "tutto" sul nuovo coronavirus SARS-CoV-2. Non trascurare le linee guida di fonti sanitarie affidabili, anche se possono non aderire al piano terapeutico predefinito (ad esempio, durante l'epidemia non bisogna ridurre il numero di lavaggi delle mani). Non lasciare che il distanziamento fisico impoverisca le reti di supporto.

## INDICAZIONI PER AFFRONTARE L'EPIDEMIA PER LE PERSONE CON DISTURBO D'ANSIA

La situazione attuale ha creato molta incertezza che potrebbe essere difficile da affrontare per coloro che hanno un disturbo d'ansia preesistente, come l'ansia per la salute.

In questi casi, la situazione può sembrare estremamente scoraggiante e preoccupante e, con l'ampia copertura mediatica, è comprensibile che alcune persone possano sentirsi sopraffatte e fare previsioni catastrofiche, immaginando gli scenari peggiori.

L'ansia per la salute può far avvertire qualsiasi tipo di sintomo come la condizione peggiore.

In primo luogo, è necessario limitare l'esposizione alle notizie sull'epidemia di COVID-19: serve solo a nutrire la paura.

Per ristabilire il controllo, alcune azioni indicate sono: far riconoscere e accettare l'incertezza, non dare credito ai propri pensieri, e spostare l'attenzione sulle proprie azioni e attività.

Il rischio di disturbo post-traumatico da stress dovrebbe essere attentamente valutato e prontamente affrontato sia negli operatori sanitari sia nelle persone che hanno subito le conseguenze peggiori dell'epidemia di COVID-19.

## CONCLUSIONI

Infine è possibile imparare a convivere con la situazione di incertezza che accompagna questa pandemia, continuando a pianificare le nostre attività e a mantenere la vigilanza.

Lo stiamo già facendo.

Se si ha bisogno di aiuto è importante rivolgersi al proprio psicologo/psicoterapeuta o al proprio medico di fiducia per avere indicazioni oppure fare riferimento alle associazioni e ai professionisti accreditati verificati nell'apposita pagina dell'ordine degli psicologi.

## BIBLIOGRAFIA

- Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr;7(4):300-302.
- <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations.pdf> [ Last accessed: 2021, March 21st].
- Renjun G, Ziyun L, Xiwu Y, Wei W, Yihuang G, Chunbing Z, Zhiguang S. Psychological intervention on COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May 22;99(21):e20335.
- Wang S, Wen X, Dong Y, Liu B, Cui M. Psychological Influence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on the General Public, Medical Workers, and Patients With Mental Disorders and its Countermeasures. *Psychosomatics*. 2020 Nov-Dec;61(6):616-624.
- Inchausti F, MacBeth A, Hasson-Ohayon I, Dimaggio G. Psychological Intervention and COVID-19: What We Know So Far and What We Can Do. *J Contemp Psychother*. 2020 May 27:1-8.
- [https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/03/MinInt-Dip-PS\\_Covid-sostegno-psicologico\\_maggio-20.pdf](https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2020/03/MinInt-Dip-PS_Covid-sostegno-psicologico_maggio-20.pdf) [ Last accessed: 2021, March 21st].
- [https://mcusercontent.com/c2523f4cbcd5f394e2158b43f/files/d92de91b-bf7f-4cf8-86fb-44957ab46970/MHPSS\\_COVID19\\_Briefing\\_Note\\_FINAL\\_26\\_February\\_2020.pdf](https://mcusercontent.com/c2523f4cbcd5f394e2158b43f/files/d92de91b-bf7f-4cf8-86fb-44957ab46970/MHPSS_COVID19_Briefing_Note_FINAL_26_February_2020.pdf) [ Last accessed: 2021, March 21st].



