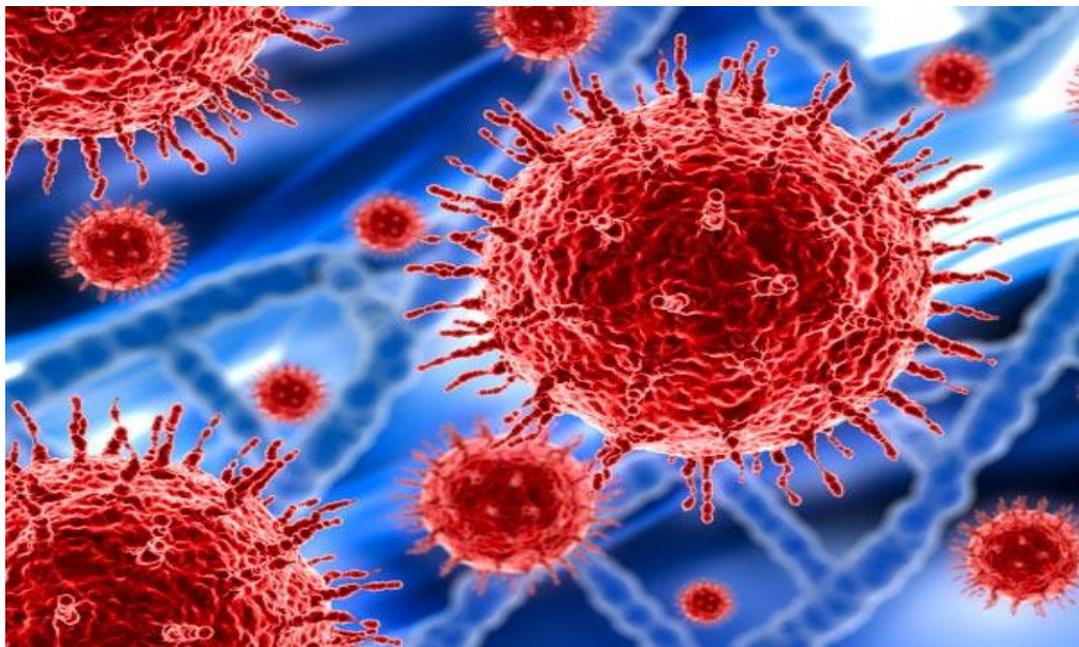


# L'INFEZIONE DA VIRUS SARS-COV-2

## UNA GUIDA PER IL PEDIATRA DI FAMIGLIA



*(Immagine dal sito dell'Ordine Nazionale dei Biologi)*

REDAZIONE: Gruppo COVID-19 Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Sezione di Napoli  
Coordinamento: Antonio D'Avino – Patrizia Gallo  
([info@fimpnapoli.it](mailto:info@fimpnapoli.it))

Gruppo COVID-19 FIMP Napoli: P. Gallo, L. Cioffi, R. de Franchis, S. Iasevoli, R. Limauro, V. Memoli, S. Russo, E. Farris, C. Apicella, A. Fontanella, N. Gasparini, A. De Prosperis, A. E. Marigliano, R. Buonavolontà, F. Carlomagno, A. D'Avino, G. Coppola, P. Cortese, M. De Giovanni, L. Bozza, A. D'Onofrio, G. Vallefucio, D. Vicedomini, C. Sannino.

Con l'amichevole collaborazione dei Prof. G. Tajana e P. Palestini.

*(Il documento sarà sottoposto a revisioni in base agli aggiornamenti resi noti dalla letteratura scientifica.  
Ultima revisione 31 maggio 2020 - Pubblicato su [www.fimpnapoli.it](http://www.fimpnapoli.it))*

# PERCHE' UNA GUIDA PER I PDF?

Cari amici,

ricorderemo il 2020 come l'anno più impegnativo per la Pediatria di libera scelta, un anno di grandi angosce, di preoccupazioni e di tensioni per l'intero Paese. Il COVID-19 ci ha imposto una riflessione profonda e ci ha spinto a strutturare una guida, elaborata dal Centro Studi Scientifico della Fimp Napoli, che si propone di dare risposte concrete e soluzioni fattibili ai problemi che tutti i colleghi si trovano e si troveranno ad affrontare.

Consentitemi un ringraziamento particolare a Patrizia Gallo, coordinatrice del Centro Studi Scientifico, e ai tanti colleghi che hanno collaborato con lei, lavorando a ... .. Pasqua, il 25 aprile ed anche il giorno della Festa dei Lavoratori, pur di completare il manuale nei tempi previsti.

Al cospetto di un virus che ha fatto da pochissimo la sua comparsa è fondamentale poter contare su evidenze scientifiche indiscutibili, ma anche fornire ai Pediatri territoriali un agile strumento di lavoro e di organizzazione degli studi professionali.

Questa guida vuole essere un supporto concreto per la nostra attività quotidiana, attraverso la trattazione sia di aspetti molto tecnici, come quello della struttura, della replicazione e dell'incubazione del virus, dei sintomi che quest'ultimo determina, sia di questioni di grande utilità pratica.

Tra le domande alle quali si cerca di dare una risposta ce ne sono alcune che rivolgono lo sguardo ai nostri piccoli assistiti: "Come possiamo formare ed informare le famiglie alla riduzione del rischio per SARS-CoV-2?", e ancora "Quali sono le norme comportamentali che devono segnare il passaggio dalla fase 1 (contenimento) alla Fase 2 (riapertura)?" . Viene affrontato il tema dei dispositivi di protezione individuale che il Pediatra di libera scelta dovrà usare e le procedure per disinfettare e sterilizzare lo studio. Una guida di facile consultazione, insomma, per navigare nelle turbolente e poco conosciute acque nelle quali siamo finiti. Superata l'emergenza pandemica, dobbiamo essere consapevoli che il nostro modo di lavorare cambierà profondamente e che i modelli organizzativi di cui si parla da oltre un decennio dovranno essere rimodulati, alla luce dei nuovi scenari epidemiologici che si prospetteranno; la telemedicina e nuove modalità di comunicazione entreranno prepotentemente nel nostro vissuto lavorativo quotidiano.

Sono convinto che la Pediatria di famiglia, ed il territorio più in generale, stia svolgendo un ruolo fondamentale ora, che il virus si è diffuso in tutta la popolazione, e svolgerà una funzione essenziale soprattutto dopo, quando occorrerà minimizzare l'impatto della pandemia.

In attesa che una terapia farmacologica risolutiva o, meglio, un vaccino possano riportarci alla vita ...normale ...di sempre.

Comunque, sono sicuro che ... andrà tutto bene!

*Antonio D'Avino  
Segretario Provinciale FIMP Napoli*

# UNA GUIDA APERTA PER I PDF

Questa Guida è nata un pò in risposta alle richieste di organizzazione dei Pediatri di Famiglia emerse dalle chat telefoniche e dagli incontri sulle piattaforme telematiche, dalle necessità di saturare conoscenze da mettere a disposizione dei nostri pazienti, dai continui interrogativi che ciascuno di noi si pone a proposito della Pandemia da SARS-COV-2 , una condizione che, pur attesa dai tempi del virus SARS del 2003, ci ha trovati impreparati, sprovvisti della formazione professionale per affrontare una Pandemia e preoccupati per l'evoluzione epidemiologica della malattia da Virus SARS-COV-2, la COVID-19.

Doveva essere un piccolo fascicolo di pronto uso per il PDF. Ma le tante diverse angolazioni da approfondire, sia dal lato scientifico che dal lato sindacale, ne hanno fatto un vero e proprio manuale da consultare per le più diverse necessità di approccio professionale.

Ciò che ne fa qualcosa di diverso da molti altri manuali che sono presenti sullo stesso argomento è sicuramente la completezza di inquadramento ma soprattutto la redazione ad opera di Pediatri di Famiglia, il Gruppo di lavoro COVID-19 della FIMP NAPOLI, che ha risposto con entusiasmo alla stesura di questa Guida. Nel ringraziarli di cuore spero che questo sia il primo di tanti progetti insieme. Ci auguriamo che le informazioni presenti nella Guida siano di supporto per tutti. Sarà un manuale aperto, nel senso che le informazioni in esso presenti saranno di volta in volta aggiornate alla luce dei velocissimi nuovi apporti della letteratura scientifica e della legislazione regionale e nazionale. Consentitemi di ringraziare il Prof.Tajana, che con la sua infinita esperienza e disponibilità, ci ha fornito indicazioni che hanno consentito di rendere questa guida EFFICACE per il Pediatra di Famiglia in trincea.

Un grazie affettuoso alla nostra eccellente Segreteria, con le Sig.re Angela e Roberta, infaticabili, efficientissime, che lavorano sempre con garbo e gentilezza e mai, dico mai, oppongono un rifiuto, anche ai progetti più assurdi e irrealizzabili.

Patrizia Gallo  
Coordinatore Centro Studi Scientifico FIMP Napoli

# **COSA CERCHI IN QUESTA GUIDA?**

## **SE CERCHI NOTIZIE SCIENTIFICHE, NELLA PRIMA PARTE**

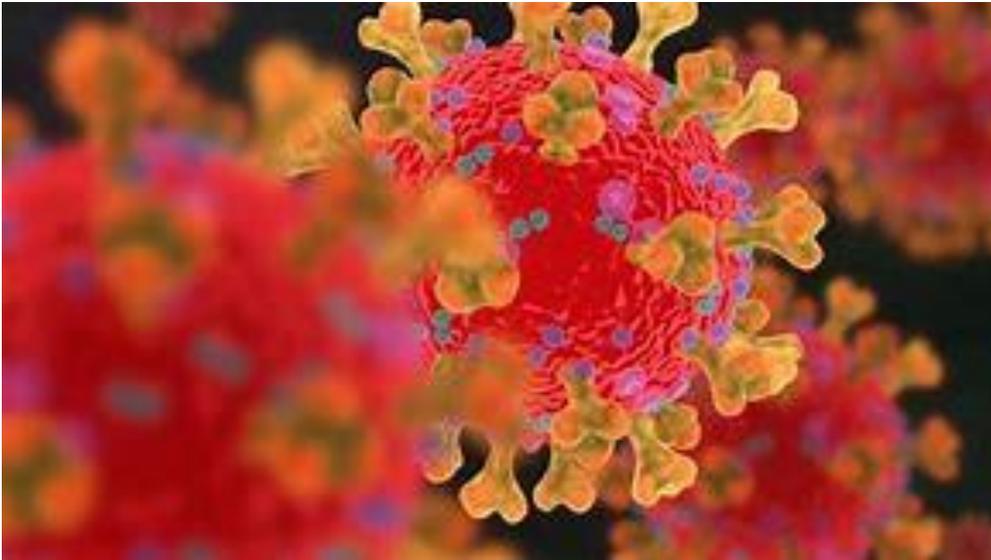
### **TROVERAI** *(selezionando l'argomento nell'indice, il documento si aprirà al capitolo scelto):*

<b>A. IL VIRUS SARS-COV-2: STRUTTURA, REPLICAZIONE, INCUBAZIONE, SINTOMATOLOGIA E CLINICA NELL'ADULTO E NEL BAMBINO ( P. GALLO )</b> .....	<b>6</b>
<b>B.LA DIAGNOSTICA DELLA COVID-19 : IL LABORATORIO E I TEST DIAGNOSTICI ( L.CIOFFI )</b> .....	<b>15</b>
<b>C. COME CAMBIA LA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 ? ( L. CIOFFI )</b> .....	<b>28</b>
<b>D. QUAL È IL DANNO ANATOMOPATOLOGICO NELLA COVID-19? ( G.TAJANA )</b> .....	<b>36</b>
<b>E.QUALI COMORBIDITÀ NEL BAMBINO CON COVID-19 SEVERO? ( L. CIOFFI, R. DE FRANCHIS, S. IASEVOLI, R. LIMAURO, V. MEMOLI )</b> .....	<b>75</b>
<b>F. QUALE TERAPIA NEL BAMBINO CON COVID-19? ( L. CIOFFI )</b> .....	<b>81</b>
<b>G. INQUINAMENTO AMBIENTALE E MAGGIORE DIFFUSIONE DI SARS-COV-2: ESISTE UNA POSSIBILE CORRELAZIONE ? ( P. PALESTINI, S. RUSSO )</b> .....	<b>88</b>
<b>H. QUALI PROBLEMATICHE DALLA MISURA DELL'ISOLAMENTO SOCIALE DA SARS-COV-2 PER I NOSTRI BAMBINI ? ( E. FARRIS, P. GALLO )</b> .....	<b>95</b>
<b>I. FLOW CHARTS DI ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO ( C. APICELLA, L. CIOFFI, R. DE FRANCHIS, A. FONTANELLA, N. GASPARINI )</b> .....	<b>100</b>

**SE CERCHI NOTIZIE DI ORGANIZZAZIONE DI STUDIO E TUTELA  
DEL PDF, NELLA SECONDA PARTE TROVERAI** (selezionando il documento  
nell'indice, il documento si aprirà al capitolo scelto):

J. COME POSSIAMO FORMARE ED INFORMARE LE FAMIGLIE ALLA RIDUZIONE DEL RISCHIO PER SARS-COV-2? ( A. DE PROSPERIS, A.E. MARIGLIANO, S. RUSSO ) .....	103
K. PREVENZIONE PER GLI OPERATORI SANITARI: DPI (DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE) E SANIFICAZIONE DEGLI AMBULATORI ( R.BUONAVOLONTÀ, F.CARLOMAGNO ) .....	108
L. METODI DI DISINFEZIONE / STERILIZZAZIONE ( F. CARLOMAGNO, A. D'AVINO, G. TAJANA ) .....	119
M. COME DOVREMO RIORGANIZZARE LO STUDIO IN CORSO DI SARS-COV-2? ( F. CARLOMAGNO, G. COPPOLA, P. CORTESE, R. DE FRANCHIS, M. DE GIOVANNI ) .....	126
N.MA ESISTONO DEI PERCORSI TERRITORIALI? ( L. BOZZA, A. D'AVINO, R. DE FRANCHIS, A. D'ONOFRIO, E. FARRIS, S. IASEVOLI, A.E. MARIGLIANO, G. VALLEFUOCO, D. VICEDOMINI ) .....	137
O. IL PEDIATRA DI LIBERA SCELTA E LA GESTIONE DELLA PANDEMIA TRA TERRITORIO E OSPEDALE ( II E III LIVELLO ASSISTENZIALE) ( A. D'AVINO, G. VALLEFUOCO ) .....	153
P. ISOLAMENTO. QUALI SONO LE NORME PER L'ISOLAMENTO DOMICILIARE FIDUCIARIO PER SARS-COV-2? E SE QUALCUNO VIOLASSE LE NORME DI ISOLAMENTO? ( A. DE PROSPERIS, P. GALLO, C. SANNINO ) .....	155
Q. L'ENPAM TUTELA IL PDF NELL'ESERCIZIO DELLE SUE FUNZIONI IN CORSO DI PANDEMIA DA SARS-COV-2? CON QUALI MISURE? ( A. D'AVINO, A. DE PROSPERIS, D. VICEDOMINI ) .....	160

# A. Il VIRUS SARS-CoV-2: struttura, replicazione, incubazione, sintomatologia e clinica nell'adulto e nel bambino ( P. Gallo )



( Immagine dal sito POLIZIA DI STATO)

## A1. Chi è il virus SARS-CoV-2 ?

A1. I Coronavirus sono una vasta famiglia di virus, noti per causare malattie all'uomo, appartenenti alla famiglia dei CORONAVIRIDAE con una singola catena lineare di RNA a polarità positiva di lunghezza tra gli 80 e 220 nm. La sottofamiglia Orthocoronavirinae della famiglia Coronaviridae è classificata in quattro generi di Coronavirus (CoV): Alpha-, Beta-, Delta- e Gamma Coronavirus. Il genere del  $\beta$ -Coronavirus è ulteriormente separato in cinque sottogeneri.

Fino alla fine del 2019 si conoscevano solo 6 specie di Coronavirus in grado di infettare l'uomo:

- Coronavirus umani comuni: HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 (BetaCoronavirus) e HCoV-229E e HCoV-NL63 (AlphaCoronavirus); essi possono causare raffreddori comuni ma anche gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore.
- Altri due Coronavirus umani (BetaCoronavirus) sono stati responsabili di gravi infezioni respiratorie nell'uomo: MERS-CoV (il coronavirus beta che causa la Middle East Respiratory Syndrome) e il SARS-CoV (il coronavirus beta che causa la Severe Acute Respiratory Syndrome).

Il nuovo Coronavirus 2019-nCoV, che l'OMS ha deciso di chiamare SARS-CoV2, è il 7° Coronavirus che ha capacità di infettare la specie umana.

Isolato nell'uomo alla fine del 2019, dal confronto con le sequenze genetiche di coronavirus di diverse specie animali ( due coronavirus dei pipistrelli condividono l'88% della sequenza genetica

con quella del SARS-CoV-2 ) e dal confronto con SARS e MERS ( con i quali SARS-CoV-2 condivide circa il 79% della sua sequenza genetica con SARS e il 50% con MERS) sembrerebbe che l'ospite di partenza sia il pipistrello. Come per SARS-CoV e MERS-CoV, si ipotizza che la trasmissione non sia avvenuta direttamente dal pipistrello all'uomo, ma che sia stata pipistrello-ospite intermedio (di specie animale ) -uomo. Quale sia la specie che avrebbe consentito il trasferimento del virus all'uomo al momento non è noto.

Normalmente gli agenti biologici sono classificati in 4 classi ( HAZARD ) sulla base di :

- **Patogenicità**, intesa come capacità di dare malattia
- **Infettività**, intesa come capacità di colonizzare un altro organismo
- **Trasmissibilità**, intesa come capacità di passare all'uomo e alla comunità
- **Neutralizzabilità**, intesa come possibilità di prevenzione o trattamento

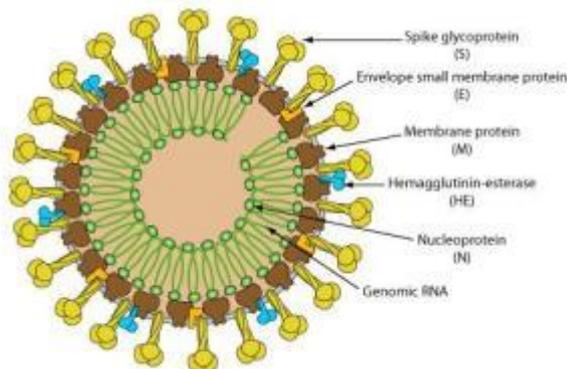
*Classificazione degli agenti biologici in 4 classi di rischio (National Institute for Public Health and the Environment )*

Classification	Ability to cause disease in humans (virulence)	Hazard to workers	Spread to the community (transmission)	Effective prophylaxis or (treatment)
Category 1	Unlikely	No hazard	Not applicable	Not applicable
Category 2	likely disease	Potential hazard	Unlikely	Available
Category 3	Likely severe disease	Serious hazard	Likely	Available
Category 4	Severe disease	Serious hazard	High risk	Not available

Il nuovo SARS COV 2 è rubricato tra i patogeni appartenenti al gruppo HAZARD-4 a massima pericolosità (di cui fa parte Ebola).

## A2. Quale è la struttura del SARS-CoV-2 e come si realizza la replicazione virale?

Come tutti gli altri Coronavirus il genoma di SARS COV 2 codifica la Glicoproteina S (o **Spike Protein** ) della corona, la **Envelope Small Protein** o proteina di rivestimento, la **Emoagglutinina** e altre proteine di matrice, la **Proteina del Nucleocapside** e altre proteine coinvolte nella risposta immune.



La spike protein è il bersaglio per gli anticorpi neutralizzanti e per i vaccini. È costituita da due subunità, S1 e S2. La sub-unità S1 contiene un recettore responsabile del legame con il recettore della cellula ospite. La sub-unità S2 contiene altri elementi fondamentali per la fusione di membrana. Il recettore della cellula ospite è l' ACE2 (

Angiotensin-converting enzyme 2 ), un recettore espresso sulla superficie delle cellule epiteliali di polmone, arterie, cuore, reni e intestino.

ACE2 fu molto studiato negli anni 2000 per il legame con la Spike protein del Coronavirus SARS COV. L'isolamento dal fluido di lavaggio bronco - alveolare di pazienti COVID-19 ha confermato che SARS-CoV-2 utilizza lo stesso recettore per entrare nella cellula ospite come SARS COV. ( Zhou 2020 ). Il virus entra nelle cellule epiteliali alveolari umane mediante il legame ai recettori sulla superficie cellulare e qui si replica utilizzando i componenti cellulari. L'ACE 2 recettore fa parte di un complesso di regolazione legato al sistema **Renina – Angiotensina – Aldosterone** (SRAA) che regola il volume dei fluidi extracellulari, in particolare del volume sanguigno ( ad esempio una emorragia o una disidratazione importante porta a una riduzione del volume sanguigno per l'attivazione del sistema SRAA ). Si verificano in tal modo risposte nell'organismo che porteranno le cellule mioepiteliali dell'apparato juxtaglomerulare del rene a secernere Renina che trasforma l'angiotensinogeno (prodotto dal fegato e sempre circolante) in angiotensina1 e un enzima detto ACE (enzima convertitore dell'angiotensina) lo trasformerà in angiotensina II; questa si lega ai recettori AT1 provocando vasocostrizione, infiammazione, ritenzione di sodio e acqua, grazie all'azione sull'ormone aldosterone e aumento della pressione sanguigna. I recettori AT1 sono presenti a livello delle fibrocellule muscolari lisce delle arteriole, del rene, della zona glomerulare del surrene, del fegato, del polmone, del cervello, del cuore e dell'utero. Inoltre, l'Ang II è induttore di stress ossidativo attraverso il recettore AT1, che determina a lungo termine rimodellamento cardiovascolare e aterosclerosi, modulati dallo stress ossidativo cellulare. Il blocco del recettore AT1 porta perciò anche a un effetto anti-infiammatorio mediato dal recettore AT2.

### **A3. ACE Inibitori e Sartani possono essere rischiosi per lo sviluppo di una COVID 19 più aggressiva?**

Il recettore AT2 e l'enzima ACE2 sono al centro di una disputa medica, con il sospetto che essendo ACE2 il recettore per il virus SARS-Cov2 l'utilizzo di farmaci come ACE inibitori e Sartani possa, tramite un meccanismo di sovra-espressione dei recettori, facilitare l'infezione del virus che così potrebbe dilagare inducendo una massiccia risposta infiammatoria. Uno studio sperimentale su animali di laboratorio dimostrerebbe che la sovra-espressione di ACE2 potrebbe incrementare la severità dell'infezione. Sulla base di report iniziali dalla Cina, e su successive evidenze che l'ipertensione arteriosa può associarsi ad un rischio aumentato di mortalità nei soggetti ricoverati per COVID-19, sono state fatte ipotesi su un potenziale effetto avverso dei farmaci ACE inibitori ( ACE i ) o degli Antagonisti dei Recettori per l'angiotensina ( ARBs). I social media hanno contribuito ad innescare sospetti di aumentato rischio di COVID-19 in pazienti in trattamento con Sartani e ACE inibitori. Ipotesi partita dalla osservazione che, come nella SARS, il virus SARS-COV-2 si leghi all'enzima ACE 2 per infettare le cellule e che i livelli di ACE2 sono aumentati in coloro i quali sono in trattamento con ACEi e ARBs. Per l'amplificazione di questi messaggi da parte dei social media i pazienti che assumevano questi farmaci per l'ipertensione, preoccupati, hanno in molti casi sospeso le terapie antipertensive senza che ci siano basi scientifiche a supporto. Al contrario, studi di laboratorio dimostrerebbero che potrebbero essere addirittura protettivi. ( European Society of Cardiology2020).

In realtà vi sono evidenze molteplici sull'importanza di AT2 e ACE2 nella regolazione dell'infiammazione, sia tramite attivazione del recettore AT2 via Angiotensina II, sia tramite attivazione del recettore MAS, via Ang 1-7 prodotta da ACE2, con riduzione delle interleuchine infiammatorie quali Interleuchina 6, Il-5, TNF-alfa, NF-kB e altre ancora. Inoltre alcuni studi dimostrano che la carenza di ACE2 polmonare correla ad una peggiore prognosi poiché ACE2 e AT2 hanno un'azione protettiva sul polmone; in definitiva ACE2 non è solo il recettore per il virus ma anche il protettore del danno polmonare. Alcune evidenze fanno emergere che questi coronavirus SARS-CoV1 e Cov2 sono in grado di disregolare l'equilibrio del sistema protettivo del polmone formato dal bilanciamento fra ACE / AngII / AT1 e ACE2/ AT2 / Ang 1-7 e recettore MAS. Il polmone è un obiettivo facile per il virus SARS-CoV-2 non solo perché vi entra attraverso il respiro ma anche perché l'83% dei recettori ACE2 sono presenti nelle cellule epiteliali tipo 2 o pneumociti di tipo II che producono surfattante che impedisce agli alveoli di collassare. Anche l'epitelio intestinale è ricco di ACE2 il che potrebbe far pensare ad una trasmissione oro-fecale. Quindi ACE2 solubile, o molecole con attività biologica identica, se fornito in eccesso potrebbe sia neutralizzare una parte dei virus che ripristinare la via ACE2 interrotta dal SARS-CoV-2 stesso con l'effetto di regolare il sistema renina-angiotensina proteggendo così il polmone dal danno. Inoltre l'uso di alcune molecole, in via sperimentale, che interferiscono con il recettore ACE2, sembra migliorare la prognosi dell'infezione. Le attuali ricerche suggeriscono che i livelli di espressione del recettore ACE2, non differiscono tra i vari gruppi di età ( Ped. Invest 2020, marzo ). Quindi i bambini sono presumibilmente suscettibili tanto quanto gli adulti all'infezione ma si suppone che nel bambino potrebbe esserci una immaturità strutturale e funzionale dell'enzima e questo potrebbe spiegare la differenza di prevalenza dell'infezione . La maggior parte dei pazienti pediatrici ammalati non sviluppa manifestazioni cliniche severe negli stadi precoci della malattia.

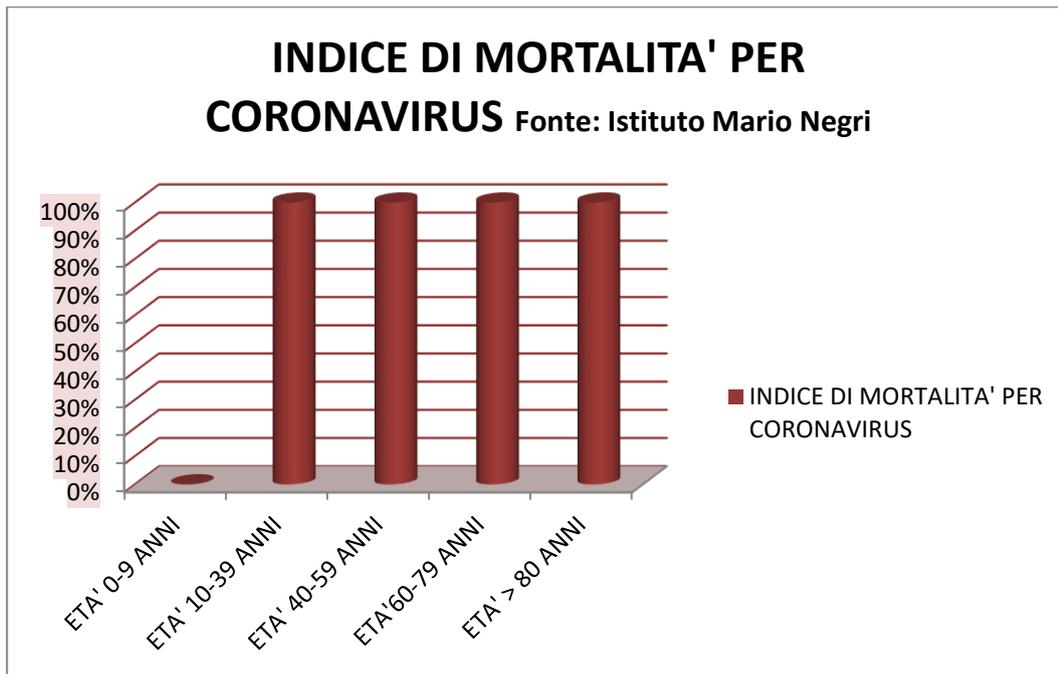
## **A4. Cosa sappiamo sull'Epidemiologia della malattia da SARS COV 2?**

Il trend epidemiologico della malattia COVID-19 osservato è attribuibile a diversi fattori: un aumento della proporzione di pazienti immunocompromessi o comunque fragili, l'accentuata complessità assistenziale, gli spostamenti frequenti dei pazienti nella rete dei servizi, le difficoltà economiche dei servizi sanitari che pregiudicano la qualità dei servizi. Oggi le Pandemie costituiscono una grande sfida di salute pubblica, perché realizzano condizioni di grave numerosità di pazienti compromessi, con un elevato impatto sulla prognosi quoad vitam, sui costi sanitari e sono indicatori della qualità del servizio offerto ai pazienti ricoverati.

L'incidenza della malattia COVID-19 varia da sede a sede ed è influenzata dalla diagnosi principale del paziente, dalle patologie associate e dall'esposizione a procedure chirurgiche e/o diagnostico-terapeutiche. I dati raccolti fino ad ora in Cina, primo paese ad essere colpito, e diffusi poi anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, indicano che l'infezione COVID-19 si è manifestata nel seguente modo:

- nell'81% delle persone si presenta con sintomi di lieve entità;
- nel 14% delle persone con sintomatologia grave;
- nel 5% dei casi in condizioni considerate critiche. ( OMS FEB 2020 )

Nel campione osservato in Cina, i bambini hanno rappresentato meno dell'1% dei casi e nel gruppo con età inferiore a 10 anni non sono stati segnalati casi di morte.



Questo fa ritenere che nei bambini l'infezione si presenti in maniera più lieve rispetto all'adulto e all'anziano. Non sappiamo ancora quale possa essere il motivo: sono state fatte alcune ipotesi, ma ancora non esiste una conferma definitiva.

I dati disponibili non consentono, però, di capire quanto frequentemente i bambini possono ammalarsi: è possibile che se i bambini hanno più spesso sintomi modesti o nessuna sintomatologia, i casi pediatrici siano sottostimati in misura maggiore di quanto non avvenga per gli adulti e gli anziani. La possibilità che nel bambino i sintomi siano moderati o assenti si sarebbe già verificato nel 2003 con l'infezione da SARS CoV e nel 2012 con la MERS COV durante le quali erano ugualmente presenti basso indice di infezione, sintomi moderati e prognosi buona. (Pediatr Infect Dis J 2014 )

## **A5. Qual è la sintomatologia di COVID-19, come si trasmette SARS-CoV-2 e quali sono le potenziali fonti di contagio?**

Sintomi comuni all'insorgenza della malattia sono:

- febbre [98%]
- tosse [76%]
- mialgia /affaticamento [44%]
- cefalea [8%]
- emottisi [5%]
- diarrea [6%]
- vomito
- ageusia

- anosmia
- raffreddore
- faringodinia

Il principale meccanismo di trasmissione del SARS-CoV-2 è quello per via aerea. In realtà la trasmissione interumana dei Coronavirus può avvenire:

» Per via aerea attraverso le droplets, goccioline di grandi dimensioni, e le goccioline di piccole dimensioni ( droplet nuclei).

» Per contatto: esso può essere diretto ( <2 m con soggetto infetto) o indiretto con superfici sulle quali vi è il virus (per identificare il tempo di permanenza del virus sulle superfici sono in corso ancora studi ). Il virus è stato ritrovato per più di 3 ore in aerosol e fino a 72 ore su acciaio e plastica; su cartone e rame il Virus SARS-CoV-2 si è trovato fino a 24 e 4 ore rispettivamente ( NEJM 2020 ).

» Per via oro-fecale.

Il bio-aerosol che viene rilasciato da una persona tende a rimanere sospeso intorno a questa prima di precipitare verso il basso ed a depositarsi sulle superfici dove può crescere e, a causa di perturbazioni, riprendere la forma di bio-aerosol.

- Contatto con bambini (pannolini, feci, fluidi biologici, ecc.)
- Contatto con soggetti potenzialmente infetti da pazienti portatori sani colonizzati al momento del ricovero, ammessi ai reparti, non sottoposti a misure di sorveglianza, di isolamento e di eradicamento del/i germe/i;
- da pazienti che hanno sviluppato l'infezione, nei confronti dei quali non sono state prese misure di isolamento da distanza o da contatto;
- dal contatto con superfici ed oggetti attraverso le mani;
- nel corso di procedure invasive, al momento dell'impianto e della manutenzione di un dispositivo.

## **A6. Qual è il periodo di Incubazione e cosa accade durante l'infezione da SARS-CoV-2?**

Il periodo di incubazione della SARS-CoV-2 è di **1-14 gg**. Il tempo di incubazione potrebbe essere generalmente compreso tra 3 e 7 giorni e fino a 2 settimane.

Il periodo mediano di incubazione è stato stimato in **5,1 giorni** (IC al 95%, da 4,5 a 5,8 giorni) e il **97,5%** di coloro che sviluppano sintomi lo farà entro **11,5** giorni (IC, da 8,2 a 15,6 giorni) dall'infezione. La media dell'incubazione della malattia **nei bambini è di 6,5 gg**, un po' di più della media riportata per gli adulti che si conferma di 5,4 giorni, ma sono riportati soggetti con incubazione **fino a 24 gg** (Guan et al ). La **capacità di contagio ( R0 )** in ambito familiare è di **2.63 soggetti.**( She Jiatong et al )

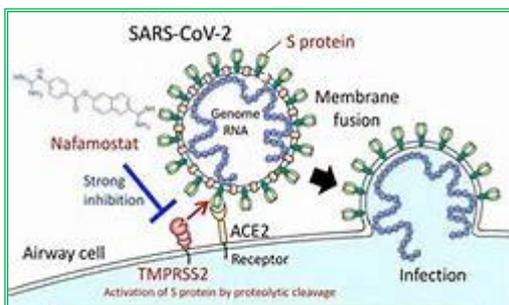
Queste stime implicano che, secondo ipotesi conservative, **101 casi su 10.000 (99° percentile) svilupperanno sintomi dopo 14 giorni di monitoraggio attivo o quarantena.**

Le spiegazioni ipotizzate per il più basso indice di SARS-CoV-2 nel bambino sono:

- a) i bambini sono meno esposti al virus per le diverse attività quotidiane
- b) i bambini non sono sottoposti spesso a tests di laboratorio perché hanno sintomi moderati
- c) si ipotizza per i bambini il modello della “ trained immunity “ legata a pregresse vaccinazioni ed infezioni.

La COVID 19 interessa inizialmente gola e naso, habitat nei quali il virus trova l'ambiente idoneo per replicarsi e produrre infinite copie di sé stesso a danno delle cellule della mucosa rinofaringea, per poi proseguire, se la risposta immunitaria non è adeguata ma è disregolata, verso altri organi.

La maggior parte dei pazienti criticamente ammalati non sviluppa manifestazioni cliniche severe negli stadi precoci di malattia. I pazienti adulti, inizialmente mostrano solo febbre moderata, tosse, o astenia. Le condizioni dei pazienti si deteriorano all'improvviso, nelle fasi successive della malattia. Si verificano rapidamente interessamento polmonare con una Sindrome da Distress Respiratorio Acuto ( ARDS ) e una Malattia Multi Organo ( MOP ) con interessamento di vasi, cuore, intestino, reni, occhi, cervello, che portano il paziente al decesso in breve tempo.



Alti titoli virali e successiva forte risposta infiammatoria citochimica e chemochinica sono correlate a elevata morbilità e mortalità da COVID -19 . L'esperienza con SARS CoV e MERS ha mostrato che la riduzione della carica virale attraverso interventi nelle fasi precoci della malattia e il controllo della risposta infiammatoria attraverso immuno - modulatori sono misure efficaci a migliorare la prognosi dell'infezione da SARS-CoV-2.

Una risposta citochimica esagerata ( Tempesta o Storm Citochinico ) è una risposta disregolata del sistema immunitario nei confronti di un invasore nuovo e percepito come altamente patogeno. Si ritiene che lo Storm Citochinico possa essere una delle cause principali sia della veloce progressione clinica sia del veloce aggravamento. Gli studi clinici hanno confermato l'esistenza di uno storm citochinico per la COVID-19. Si sa che le citochine giocano un ruolo importante nella ben coordinata risposta immune innata che si verifica durante l'infezione virale. Le evidenze rilevanti da pazienti severamente ammalati con SARS COV 2 suggeriscono che la risposta pro infiammatoria gioca un ruolo nella patogenesi della COVID 19. Il rilascio di **citochine e chemochine** si verifica nelle cellule dell'epitelio respiratorio, cellule dendritiche e macrofagi, nello stadio precoce dell'infezione da SARS COV 2. Successivamente le cellule secernono bassi livelli di interferoni antivirali ( IFNs) ed elevati livelli di **citochine pro infiammatorie, IL1 $\beta$  e IL-6, tumor necrosis factor ( TNF) e chemochine CCL-2, CCL-3 e CCL-5** ( Journal of Infection 2020 ).

L'apoptosi delle cellule endoteliali ed epiteliali danneggiano il microcircolo e la barriera cellulare alveolare epiteliale e causano edema vascolare ed alveolare.

Gli adulti con COVID-19 di solito mostrano una significativa e progressiva diminuzione nel numero assoluto dei linfociti periferici nello stadio precoce della malattia.

Per i linfociti T si verifica una **diminuzione sia dei linfociti CD4 che dei CD8** e il rapporto neutrofili/linfociti è il primo indicatore per lo sviluppo di una malattia COVID-19 severa, suggerendo che SARS-CoV-2 possa consumare i linfociti, il che potrebbe spiegare la rapida proliferazione del virus nei primi stadi della malattia. I casi severi, negli adulti, progrediscono tra i **7 e 10 gg** dall'insorgenza della malattia, a causa della replicazione rapida del virus, all'infiltrazione infiammatoria cellulare, e ad un aumento della risposta pro infiammatoria di citochine e chemochine che innescano una sindrome da distress respiratorio acuta ( ARDS ) con un fatale danno polmonare. **Nel bambino la conta dei bianchi e la conta assoluta dei linfociti sono di regola normali, e raramente si verifica riduzione dei linfociti**, cosa che suggerisce una ridotta disfunzione immunitaria dopo l'infezione da SARS COV 2. Una delle ipotesi che potrebbe spiegare la moderata espressione della SARS-CoV-2 nel bambino potrebbe essere quella della **“trained immunity”** . Il nuovo modello della trained immunity si riferisce al pregresso uso di alcuni vaccini ( tipo il vaccino di Calmette –Guerin ) e alla precedente esposizione a virus del tipo influenzale, i quali indurrebbero l'immunità innata a generare una memoria immunitaria ( Cell Host & Microbe 2019). Inoltre la gran parte, se non tutti i bambini, ricevono una regolare immunizzazione nei primi anni di vita e successivamente durante l'infanzia e l'adolescenza. In conclusione , capire il ruolo della popolazione pediatrica e la dinamica di trasmissione dell'epidemia è importante, poiché i bambini possono diventare gli “ untori “ nella fase di esplosione dell'epidemia. Ulteriori studi per svelare perché i bambini malati hanno una forma più lieve di malattia possono contribuire al futuro sviluppo dell'immunoterapia e dei vaccini per SARS-CoV-2.

## **A7. Cosa accade nel bambino?**

Una malattia severa da SARS-CoV-2 nel bambino è rara. La sintomatologia è abbastanza simile all'adulto con :

- febbre [98%]
- tosse [76%])
- mialgia /affaticamento [44%]
- cefalea [8%]
- emottisi [5%]
- diarrea [ 6% ]
- raffreddore
- vomito
- acroischemia ( su quest' ultimo punto, che si è verificato molto frequentemente in bambini italiani, in assenza di altri sintomi, ci sono in corso studi di valutazione ),

Uno studio del NEJM di marzo 2020 ha preso in considerazione 1391 bambini testati da fine gennaio a fine febbraio per SARS-CoV-2 ha identificato un totale di 171 bambini affetti da SARS-CoV-2, pari al 12,3%, con un'età media di 6,7 anni. Nel 41,5% di essi la febbre era il sintomo predominante, durata tutto il periodo della malattia, altri sintomi più frequenti erano tosse e faringite. 27 pazienti, pari al 15,8% non aveva alcun sintomo e 12 pazienti avevano segni radiologici di polmonite senza febbre. Solo 3 pazienti con condizioni patologiche preesistenti ( idronefrosi, leucemia,

intussuscezione ) avevano richiesto terapia intensiva. La linfopenia era presente nel 3,5% dei casi. L'aspetto radiologico della polmonite era più comunemente " a vetro smerigliato".

Allo stato attuale la più ampia revisione di bambini con Covid-19 comprende 2143 soggetti in Cina. Di essi solo 112 ( il 5,6% )avevano avuto una malattia severa ( definita dall'ipossia ), 13 bambini ( 0,6%) svilupparono una grave malattia polmonare o una MOP ( malattia multiorgano ) o un grave distress respiratorio. Solo 2 casi sono stati riportati durante l'epidemia cinese di bambini deceduti positivi per Sars Cov 2 ( marzo 2020 ) e nessun caso in Italia, né nessun dato è stato riportato in letteratura da altri paesi. ( Lancet Resp Med 2020 )

In uno studio pubblicato su NATURE a marzo 2020 sono stati valutati 10 bambini senza sintomi ma positivi al SARS-CoV-2 ( PCR REAL TIME TEST ) .In 8 di questi bambini si aveva persistenza di positività al tampone rettale anche dopo la negativizzazione dei tamponi naso-faringei, facendo ipotizzare una trasmissione oro-fecale.

### **Bibliografia**

1. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020
2. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Chin J Epidemiol 2020
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections – More than just the common cold. JAMA 2020
4. 2019 novel coronavirus infection in a three-month-old baby JAMA 2020
5. Novel 2020 infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. J Am Med Assoc 2020
6. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai.2020
7. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet 2020
8. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. Er Ke Za Zhi 2020
9. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 Novel Coronavirus in the early stage. MedRxiv 2020
10. Innate and adaptive immune memory: an evolutionary continuum in the host's response to pathogens. Cell Host Microbe 2019
11. Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment. Journal of Infection 2020

*(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)*

# B.La Diagnostica della COVID-19 : il Laboratorio e i Test diagnostici ( L.Cioffi )

## B1. Come si fa diagnosi di infezione da SARS-CoV-2?

La diagnosi virologica si attua praticando il tampone orofaringeo, nasale e/o il lavaggio bronco-alveolare o escreato.

I secreti biologici vengono testati con il metodo della RT-PCR (RNA transcriptasi inversa) che rivela gli acidi nucleici virali presenti. Caso confermato è quello di una persona con positività del tampone di laboratorio effettuata presso il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità per infezione da 2019-nCoV, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

**La diffusione del virus nelle prime vie aeree è molto elevata durante la prima settimana di sintomi (con un picco medio di soggetti positivi di  $7,11 \times 10^8$  Copie di segmenti RNA per tampone faringeo, nel 4° giorno di infezione ).**

Uno studio svolto dalla Commissione CDC cinese ha valutato la biodistribuzione di SARS-CoV-2 tra diversi tessuti di ricoverati con malattia coronavirus 2019 (COVID-19) diagnosticati in base ai sintomi e alla radiologia. Sono stati inclusi pazienti con campioni raccolti sulla base di indicazioni cliniche da 3 ospedali nelle province di Hubei e Shandong e Pechino, dal 1 gennaio al 17 febbraio 2020. I tamponi faringei sono stati raccolti dalla maggior parte dei pazienti da 1 a 3 giorni dopo il ricovero in ospedale. Sangue, espettorato, feci, urina, e campioni nasali sono stati raccolti durante la durata della malattia. La biopsia broncoalveolare con fibroscopio e lavaggio broncoalveolare sono stati campionati da pazienti con malattia grave o sottoposti a ventilazione meccanica. L' RNA è stato estratto da campioni clinici e determinato da rRT-PCR. Un valore inferiore a 40 è interpretato come positivo per RNA SARS-CoV-2. Sono stati raccolti 1070 campioni da 205 pazienti con COVID-19 che avevano un'età media di 44 anni (intervallo, 5-67 anni), il 68% era di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti si è presentata con febbre, tosse secca e affaticamento; il 19% dei pazienti ha avuto una malattia grave. **I campioni ottenuti da lavaggio broncoalveolare hanno mostrato il più alto tasso di positivi (14 su 15, pari al 93%), seguiti dall'espettorato (72 su 104; 72%), tamponi nasali (5 di 8; 63%), biopsia bronchiale con fibroscopio (6 di 13; 46%), tamponi faringei (126 su 398; 32%), feci (44 di 153; 29%) e sangue (3 di 307; 1%). Nessuno dei 72 campioni di urine sono risultati positivi.** I valori soglia di tutti i tipi sono stati più di 30 ( $< 2.6 \times 10^4$  copie/mL) ad eccezione dei tamponi nasali con un valore soglia medio di 24,3 ( $1,4 \times 10^6$  copie/mL), che indica cariche virali più elevate. Venti pazienti sono risultati positivi da 2 a 6 campioni raccolti simultaneamente. L'RNA virale è stato rilevato in singoli campioni da 6 pazienti (campioni respiratori, feci o sangue), mentre 7 pazienti il virus era escreto nei campioni delle vie respiratorie e nelle feci (n 5) o sangue (n 2) . Live SARS-CoV-2 è stato osservato in campione di feci di 2 pazienti che non avevano diarrea.

### -Cosa dimostra questo studio?

Questo studio dimostra che nei pazienti affetti da SARS-CoV-2 i campioni prelevati dalle basse vie respiratorie sono più spesso positivi per il virus. È importante sottolineare che il virus vivo è stato rilevato nelle feci, quindi SARS-CoV-2 può essere trasmesso attraverso le feci. Una piccola percentuale di campioni di sangue ha avuto risultati positivi del test PCR, suggerendo che l'infezione

a volte può essere sistemica. Trasmissione del virus da parte di più percorsi possono aiutare a spiegare la rapida diffusione del virus. Inoltre, test di campioni provenienti da più siti può migliorare la sensibilità e ridurre i falsi negativi.

Due piccoli studi hanno segnalato la presenza di SARS-CoV-2 in tamponi anali, orali e sangue di 16 pazienti nella provincia di Hubei, e la carica virale in tamponi della gola e dell'espettorato in 17 casi confermati. I limiti di questi studi erano dovuti al fatto che alcune informazioni cliniche dettagliate disponibili, non potevano essere correlate con i sintomi o il decorso della malattia e che il numero di alcuni tipi di campioni era piccolo.

## **-Quali sono i campioni biologici nei quali è più elevata la positività per il SARS-CoV-2?**

Un altro lavoro ha confrontato campioni respiratori inclusi tamponi nasali, tamponi faringei, espettorato e liquido di lavaggio broncoalveolare (BALF) raccolti dal CDC del Guangdong in pazienti con polmonite interstiziale da coronavirus COV2 ( NPC ), l'RNA virale è stato rilevato mediante RT-PCR. I risultati sono stati analizzati in combinazione con la data di raccolta del campione e le informazioni cliniche. Questi autori hanno dimostrato che **ad eccezione del lavaggio bronco alveolare (BALF), l'espettorato possedeva il tasso positivo più elevato (74,4% ~ 88,9%), seguito da tamponi nasali (53,6% ~ 73,3%) sia per i casi gravi che lievi nei primi 14 giorni dopo l'insorgenza della malattia (dao)**. Per campioni raccolti  $\geq 15$ dao, espettorato e tamponi nasali possedevano ancora un tasso positivo più elevato che variava da 42,9% ~ 61,1%.

**Il tasso positivo dei tamponi faringei raccolti  $\geq 8$  dao era basso, specialmente in casi lievi.** Gli RNA virali potrebbero essere rilevati in tutti i livelli del tratto respiratorio inferiore dei casi gravi, ma non nei casi lievi. Inoltre, scansioni TC (casi 02, 07 e 13) hanno mostrato una **polmonite virale tipica con opacità a vetro smerigliato**, mentre nessun RNA virale è stato rilevato nei primi tre o in tutti i campioni delle vie respiratorie superiori. Questi autori concludono che l'espettorato è più preciso per la diagnosi di laboratorio di NPC, seguito dai tamponi nasali. Il rilevamento di RNA virali nel lavaggio bronco alveolare (BALF) è necessario per la diagnosi e il monitoraggio dei virus nei casi più gravi: la TAC potrebbe essere un importante aiuto per la diagnosi di NPC. I risultati suggeriscono che i pazienti sospetti in particolare quelli con anamnesi di esposizione e sintomi clinici potrebbero non essere esclusi dall'aver una NPC nonostante l'RNA virale non sia stato rilevato nella parte superiore delle vie respiratorie. Da quando è stata dimostrata la trasmissione da uomo a uomo del 2019-nCoV dobbiamo prestare maggiore attenzione a queste persone, per non diffondere ulteriormente il virus. In tali circostanze, la TAC potrebbe essere importante nel compensare la diagnosi dei pazienti con NPC sebbene non siano presenti RNA virali rilevati nei campioni delle vie respiratorie superiori, le scansioni CT hanno mostrato la polmonite virale tipica legata al NPC. **Un'altra importante considerazione è che, durante il trattamento antivirale, anche se non rilevato l'RNA virale nel tratto respiratorio superiore, esso può essere ancora presente nei campioni BALF di alcuni pazienti.** Pertanto, il rilevamento dell'RNA virale nel BALF potrebbe essere necessario per il monitoraggio della diffusione virale, in particolare i pazienti in condizioni gravi.

**È interessante notare che i campioni BALF dei casi gravi hanno un tasso positivo nel 100%, mentre al contrario, nessun RNA virale è stato rilevato nei campioni BALF nei casi lievi. Ciò suggerisce che la distribuzione virale è associato alla gravità della malattia.** Ancora più importante, il virus in alcuni individui è trattenuto nel tratto respiratorio superiore e questo fatto merita maggiori chiarimenti.

## **-Quindi l'espettorato è più preciso per la diagnosi di laboratorio rispetto al tampone rino-faringeo?**

Si, l'espettorato è più preciso per la diagnosi di laboratorio di NCP, seguito da tamponi nasali, mentre i tamponi della gola da soli non sono raccomandati per la diagnosi. **Il BALF è necessario per la diagnosi e il monitoraggio dei virus in casi gravi.** Inoltre, la TAC può servire da importante rimedio per la diagnosi di NPC.

**Una importante considerazione ci viene da un lavoro pubblicato su NEMJ a Marzo 2020, gli autori hanno dimostrato che la trasmissione virale di SARS-CoV-2 avviene principalmente dopo i primi giorni di malattia ed è stata associata a modeste cariche virali nel tratto respiratorio nelle prime fasi, con cariche virali che hanno raggiunto il picco circa 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi.** Inoltre hanno evidenziato che la carica virale che è stata rilevata nei pazienti asintomatici era simile a quello dei pazienti sintomatici, il che suggerisce la potenziale trasmissione dei pazienti con pochi sintomi. Quindi la trasmissione avviene nelle prime fasi dell'infezione e il rilevamento e l'isolamento dei casi potrebbero richiedere strategie diverse da quelle richieste per il controllo della SARS-CoV-2. Deve essere determinato in che modo la carica virale SARS-CoV-2 è correlata alle esigenze dei virus coltivabili. L'identificazione di pazienti con pochi o nessun sintomo e con livelli modesti di RNA virale rilevabile nell'orofaringe per almeno 5 giorni suggerisce che abbiamo bisogno di dati migliori per determinare le dinamiche di trasmissione e informare le nostre pratiche di screening.

## **B2. Cosa ci dice il laboratorio sul SARS-CoV-2?**

Nelle fasi iniziali la conta dei GB è normale o tendente alla Leucopenia (25%), Linfopenia con CD4+ bassi (63%) ed elevazione delle AST, CPK e LDH. Nella maggioranza dei casi la Proteina C reattiva, ferritina ed IL-6 possono elevarsi con un'importante correlazione positiva con la severità della malattia. Non si riscontrano elevazione dei livelli di Procalcitonina (PCT). Una parte di pazienti gravi può inoltre presentare rialzo di troponina T (TnT)<sup>12</sup>.

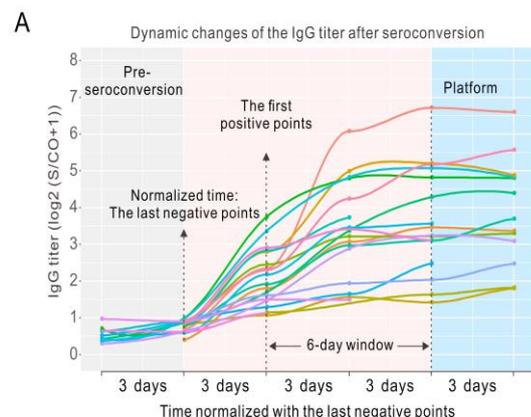
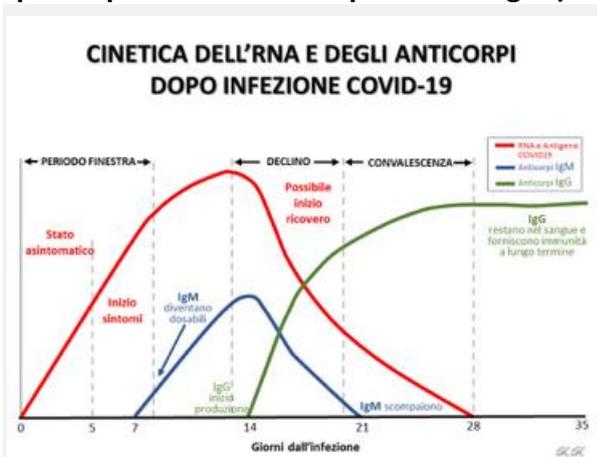
## **Come varia la risposta umorale NELLA COVID-19 ?**

Premesso che al momento non è nota la cinetica temporale della risposta umorale contro il COVID-19, **i test immunologici rapidi per la determinazione qualitativa di IgM e IgG antiCOVID-19 non sono validi a scopi epidemiologici (rapida individuazione dei soggetti con COVID-19) in quanto permetterebbero di identificare solo casi in cui gli anticorpi si sono già sviluppati.** Utilizzando il database della sindrome respiratoria acuta SARS del laboratorio di Taiwan (SARS), alcuni autori hanno dimostrato la positivizzazione dell'anticorpo neutralizzante in relazione agli esiti clinici. Con un modello misto lineare, **l'anticorpo neutralizzante ha un picco tra la 5° settimana e la 8° settimana dopo l'inizio e diminuzione in seguito, con un'emivita di 6,4 settimane.** I pazienti con una malattia più lunga hanno mostrato una risposta anticorpale più bassa rispetto ai pazienti con una durata di malattia più breve ( $p < 0,08$ ). Quando i primi responders sono stati confrontati con la maggior parte dei pazienti, che si sono sierconvertiti dopo la terza settimana, una piccola percentuale (17,4%) dei primi responders (anticorpo rilevabile entro 2 settimane) ha avuto una morte più alta (29,6% contro 7,8%) (Fisher test esatto,  $p = 0,004$ ), ha avuto un tempo di sopravvivenza più breve di "2 settimane" (Fisher test esatto,  $p = 0,013$ ), e un'età probabile di circa 60 anni (Fisher

test esatta,  $p = 0,01$ ). I nostri risultati hanno implicazioni per comprendere la patogenesi della SARS e per la SARS ricerca e sviluppo di vaccini.

In un altro lavoro un totale di 535 campioni di plasma raccolti durante il periodo di ricovero da 173 pazienti sono stati testati per gli anticorpi contro la SARS-CoV-2. Il tasso di siero conversione per Ab totali, IgM e IgG è stato rispettivamente del 93,1% (161/173), dell'82,7% (143/173) e del 64,7% (112/173). Dodici pazienti rimasero sieronegativi per i test di Ab totali probabilmente a causa del fatto che i loro campioni furono tutti raccolti nelle fasi iniziali della malattia (10 prima del decimo giorno, gli altri due il giorno-11 e il 13 dopo l'esordio). La curva di siero conversione cumulativa ha mostrato che il tasso per Ab e IgM ha raggiunto il 100% circa 1 mese dopo l'inizio. **Il tempo mediano per la siero conversione di Ab, IgM e IgG era di 11, 12 e 14 giorni, separatamente. Complessivamente, la siero conversione di Ab è stata significativamente più veloce di quella di IgM ( $p = 0,012$ ) e IgG ( $p < 0,001$ ),** che probabilmente attribuita alla tecnica di sandwich a doppio antigene del test utilizzato che di solito mostra una sensibilità molto più elevata rispetto al saggio di cattura (IgM) e all'analisi indiretta (IgG). Nei raffronti dei tassi di siero conversione degli anticorpi tra pazienti critici e non critici, nessuno dei tre marcatori ha mostrato una differenza significativa. Nella prima fase della malattia entro 7 giorni dall'inizio, il test dell'RNA ha avuto la sensibilità più alta del 66,7%, mentre il titolo anticorpale presentava un tasso positivo del 38,3%. Tuttavia, la sensibilità degli Ab totali supera quella del test dell'RNA sin dall'ottavo giorno dall'inizio della malattia e ha raggiunto oltre il 90% nel dodicesimo giorno dopo l'esordio. Nei campioni di pazienti dall' 8°-14° dopo l'esordio, la sensibilità di Ab totale (89,6%), IgM (73,3%) e IgG (54,1%) erano tutti superiori a quelli del test dell'RNA (54,0%, tabella 2). Tra i campioni di pazienti in fase successiva (giorno 15-39 dall'inizio), le sensibilità di Ab, IgM e IgG erano rispettivamente del 100,0%, 94,3% e 79,8%. Al contrario, l'RNA era rilevabile solo nel 45,5% dei campioni del giorno 15-39. Ulteriori analisi hanno dimostrato che nei pazienti con RNA non rilevabile nei campioni delle vie respiratorie raccolti durante il giorno 1-3, giorno 4-7, giorno 8-14 e giorno 15-39 dall'inizio, c'erano 28,6% (2/7), 53,6% (15/28), 98,2% (56/57) e 100% (30/30) avevano rispettivamente un tasso anticorpo rilevabile. **L'uso combinato dei test di RNA e Ab ha migliorato notevolmente la sensibilità della diagnosi patogena per i pazienti COVID-19 in diverse fasi.**

Infine, secondo la maggior parte dei lavori pubblicati le IgM cominciano a positivizzarsi entro 3-5 giorni dall'inizio della malattia, le IgG nella fase di convalescenza presentano un titolo quattro volte superiore rispetto a quello della fase acuta. Ecco perché il test rapido non può essere utilizzato fino a quando i sintomi non siano presenti da almeno 3 giorni (in quanto prima di questo periodo non sono presenti le IgM).



Il grafico sottostante, mostra una metanalisi di 7 lavori che misurano la presenza delle IgM e IgG con diverse metodiche comprese quelle dei test rapidi, come cards, point of cure. Le prime due curve dimostrano l'andamento nel tempo degli anticorpi neutralizzanti il virus fatta sulla scorta delle

acquisizioni per SARS CoV del 2003, Si vede come i due anticorpi aumentano molto probabilmente insieme e le IgM permangono mediamente per almeno 90 giorni mentre le IgG anche fino a due anni.



### B3. Cosa sappiamo circa i test diagnostici per SARS-CoV-2?

Per quanto riguarda la sensibilità e la specificità dei tests rapidi la letteratura è attualmente **discordante**. In uno studio italiano condotto in un reparto di emergenza di un ospedale terziario del Nord Italia per convalidare VivaDiagTM COVID-19 IgM/IgG Rapid Test immuno analisi a flusso laterale (LFIA) per la diagnosi rapida di COVID-19. Complessivamente 110 soggetti sono stati testati per il test sierologico specifico di COVID19 presso il Policlinico Fondazione IRCCS San Matteo. Nel dettaglio, sono stati arruolati 30 volontari sani con un risultato negativo documentato per COVID-19 RT-PCR in campioni respiratori (M 11/F 19 mediana età 38,5, gamma 25-69 anni). Dieci di loro (33,3%) era stato infettato in passato con uno dei comuni OC43, 229E, HKU1, NL63 Coronavirus. Trenta pazienti con COVID-19 positivi (25 M/5 F mediani di età 73,5 anni 38-86 anni) ammessi al Dipartimento di Malattie Infettive o all'Unità di Terapia Intensiva sono stati testati come controlli positivi. Infine, le prestazioni di VivaDiagTM COVID-19 IgM/IgG Rapid Test LFIA sono state testate in 50 pazienti al loro primo accesso al pronto soccorso con febbre e sindrome respiratoria (34 M/16 F; età mediana 61,50 anni) confrontati con i risultati dello screening molecolare del tampone nasale considerando come controlli 30 volontari negativi.

Come previsto, tutti i 30 volontari negativi COVID-19 sono stati negativi sia per IgG che per IgM utilizzando il VivaDiagTM COVID-19 IgM/IgG Rapid Test. Non è stata rilevata alcuna reattività crociata in 10 soggetti con precedente infezione da altri coronavirus, a sostegno dell'elevata specificità del VivaDiagTM COVID-19 IgM/IgG Rapid Test LFIA. I campioni di siero sono stati ottenuti a 7 giorni (IQR 4-11) dopo il primo risultato positivo COVID-19 da 30 pazienti ricoverati in ospedale. Diciannove su 30 (63,3%) sono stati positivi sia per IgM che per IgG, 5/30 (16,7%) sono stati negativi sia per IgG che per IgM, 5/30 (16,7%) sono stati positivi deboli sia per IgM che per IgG e solo 1/30 (3,3%) è stato positivo per IgM e negativo per IgG. Pertanto, la sensibilità del test rapido era non ottimale. Una possibile spiegazione è il basso titolo anticorpale o una risposta umorale ritardata. Concentrandosi sui pazienti acuti arruolati al pronto soccorso, 12/50 (24%) negativo per COVID-19 alla RT-PCR. Di questi, 1 (8,3%) ha mostrato un risultato positivo per il Test Rapido VivaDiagTM COVID-19 IgM/IgG, mentre l'altro 11/12 (91,7%) risultato negativo. Dall'altro lato, 38 pazienti sono stati positivi per RT-PCR COVID-19. Di questi, solo sette (18,4%) ha mostrato una sierologia positiva o debolmente positiva per IgM e/o IgG, mentre l'altro 31/38 (81,6%) risultato negativo. Pertanto, la sensibilità del VivaDiagTM COVID-19 IgM/IgG Rapid Test è stata del 18,4%, la specificità del 91,7%.. In contrasto con gli elevati livelli di sensibilità riportati in uno studio precedente fatto da un

gruppo cinese con la stessa metodica, ( sensibilità 87%, specificità 91 % ) il VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test ha rivelato una sensibilità molto scarsa (meno del 20%).

**Quindi in conclusione i dati a nostra disposizione dimostrano che nelle fasi iniziali dell'infezione (da tre a 7 giorni), le IgM/IgG possono essere al di sotto del limite di rilevazione dei test, che non essendo ancora ampiamente validati non possono essere utilizzati come unico criterio per diagnosi di COVID-19.**

#### Bibliografia

1. -Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections Yang Yan et al
2. -SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients NEMJ Lirong Zou, M.Sc. Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention Guangzhou, China Marzo 2020
3. -Neutralizing Antibody Response and SARS Severity
4. Mei-Shang Ho,\* Wei-Ju Chen,\* Hour-Young Chen,† Szu-Fong Lin,† Min-Chin Wang,† Jiali Di,† Yen-Ta Lu,‡ Ching-Lung Liu,‡ Shan-Chwen Chang,§ Chung-Liang Chao,¶ Chwan-Chuen King,§ Jeng-Min Chiou,\* Ih-Jen Su,# and Jyh-Yuan Yang† Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 11, No. 11, November 2005
5. -Performance of VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department Irene Cassaniti et al March
6. -Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol. 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25727. [Epub ahead of print].
7. -Proposte per la gestione assistenziale dei pazienti COVID-19 in età perinatale, pediatrica e

*(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)*

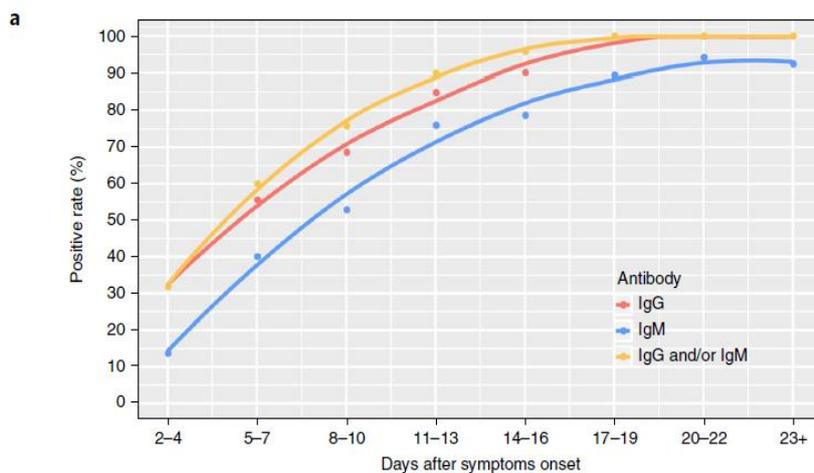
## La Diagnosi Sierologica

*(Integrazione del 27 maggio 2020)*

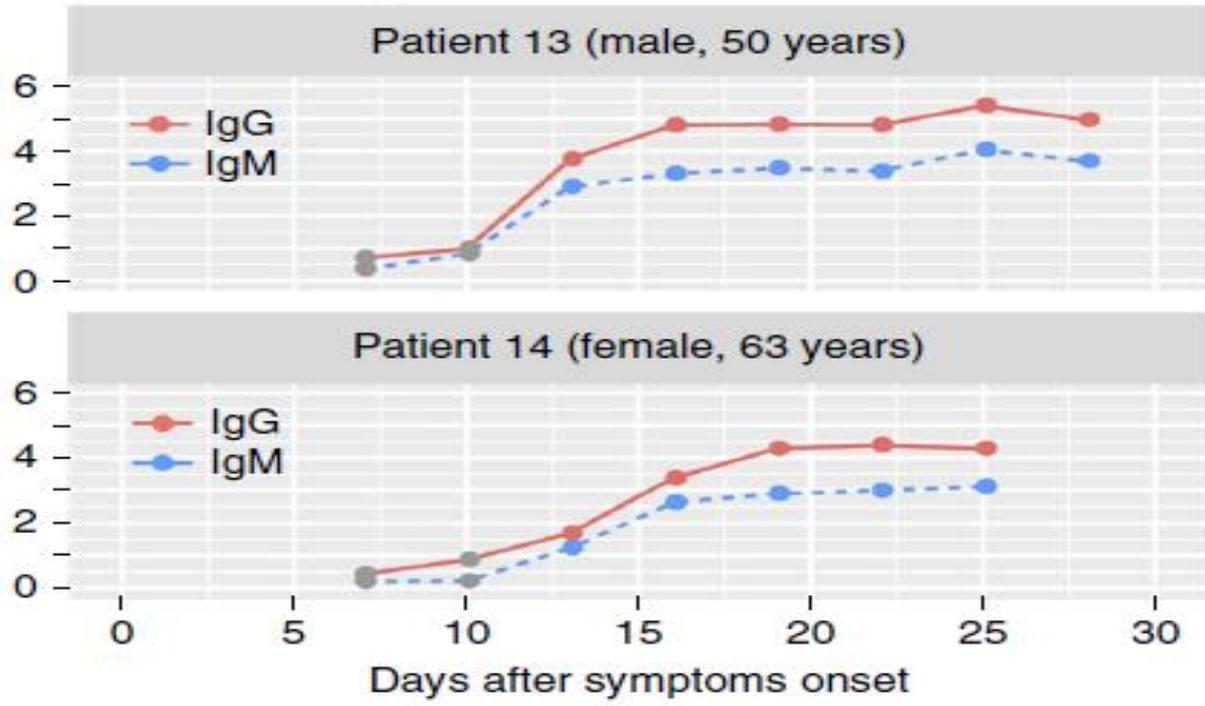
### LA SIEROCONVERSIONE

Giunti alla fase 2, la fase di convivenza col virus SARS-CoV-2, diventa di vitale importanza sapere se la siero-conversione si traduce in una immunità più o meno duratura. La comunità scientifica si domanda se il contatto del nostro organismo con il virus induce la produzione di anticorpi neutralizzanti importanti per la guarigione e per la patente immunitaria utile per l'ingresso in comunità. Gli studi sulla sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e sulla sindrome respiratoria mediorientale (MERS) hanno mostrato che gli anticorpi specifici del virus erano rilevabili nell'80–100% dei pazienti 2 settimane dopo l'insorgenza dei sintomi. Attualmente le risposte anticorpali contro SARS-CoV-2 rimangono poco comprensibili e l'utilità clinica dei test sierologici non è chiara. In un lavoro pubblicato su Nature medicine ( Aprile 2020 ) un totale di 285 pazienti con COVID-19 sono stati arruolati da tre ospedali designati; di questi pazienti, 70 avevano campioni sequenziali disponibili. Gli autori hanno usato e validato un metodo immunoenzimatico a chemiluminescenza magnetica (MCLIA) per il rilevamento di anticorpi specifici del virus. I campioni di siero dei pazienti

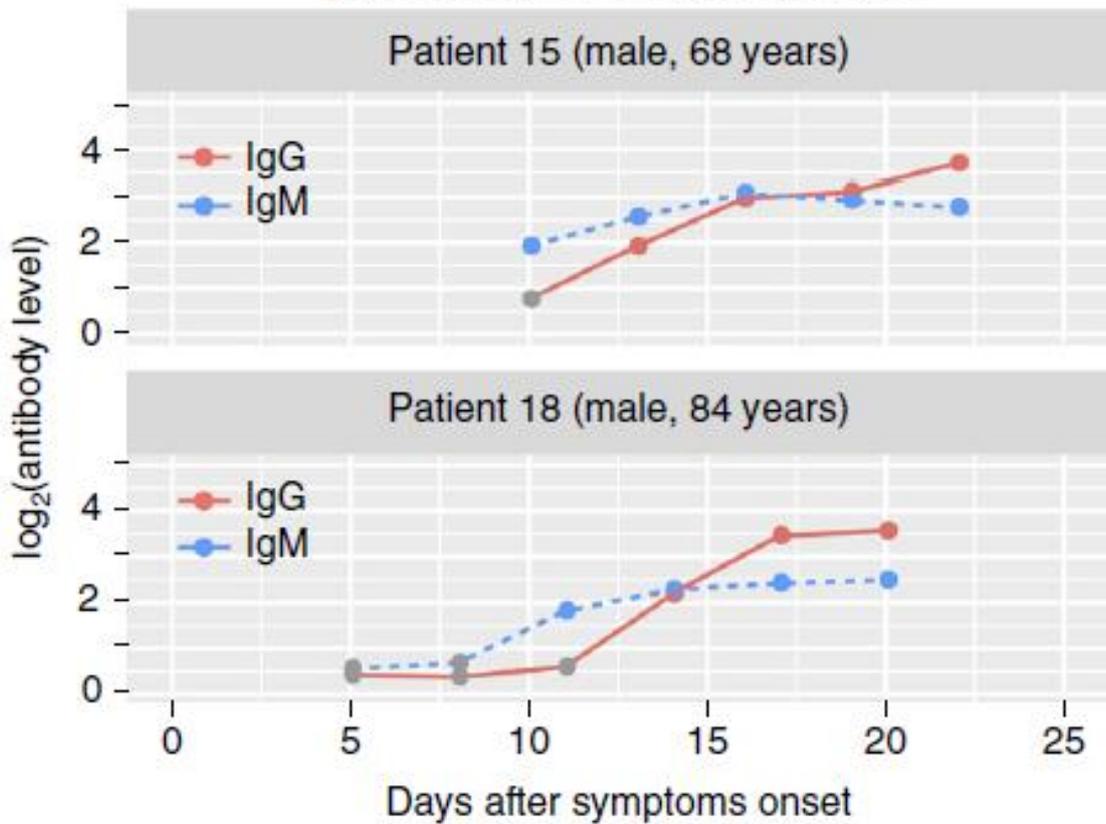
con COVID-19 non hanno mostrato legami crociati con la sub unità S1 dell'antigene SARS-CoV della sindrome respiratoria acuta, mentre hanno osservato una certa reattività crociata con gli antigeni nucleocapsidici di SARS-CoV. La percentuale di pazienti con IgG specifiche ha raggiunto il 100% circa 17-19 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, con una lieve riduzione, fino a 94,1% circa, 20–22 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Durante le prime 3 settimane dopo l'insorgenza dei sintomi, ci sono stati aumenti dei titoli anticorpali IgG e IgM specifici del virus. Tuttavia, le IgM hanno mostrato una leggera diminuzione nel gruppo dopo 3 settimane. I titoli di IgG e IgM nel gruppo con malattia grave erano più alti rispetto a quelli del gruppo non grave, sebbene una differenza significativa sia stata osservata solo nel titolo di IgG dopo due settimane dall'insorgenza della malattia (P= 0,001). Sessantatre pazienti con COVID-19 confermato sono stati seguiti fino alla dimissione. I campioni di siero sono stati raccolti a intervalli di 3 giorni. Il tasso complessivo di siero-conversione è stato del 96,8% (61/63) nel periodo di follow-up. Due pazienti (3.2%), una madre e una figlia, hanno mantenuto lo stato negativo di IgG e IgM durante il ricovero. Ventisei pazienti inizialmente sieronegativi successivamente hanno avuto la siero-conversione durante il periodo di osservazione. Tutti questi pazienti hanno raggiunto la siero-conversione di IgG e IgM entro 20 giorni dall'esordio dei sintomi. Mediamente la siero-conversione avveniva, sia per le IgG che per le IgM 13 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Gli autori hanno evidenziato tre tipi di siero-conversione; siero-conversione sincrona di IgG e IgM (nove pazienti), siero-conversione delle IgM prima delle IgG (9 pazienti) e una siero-conversione delle IgG prima delle IgM (10 pazienti). Non è stata riscontrata alcuna associazione tra i livelli di IgG al plateau e le caratteristiche cliniche dei pazienti .

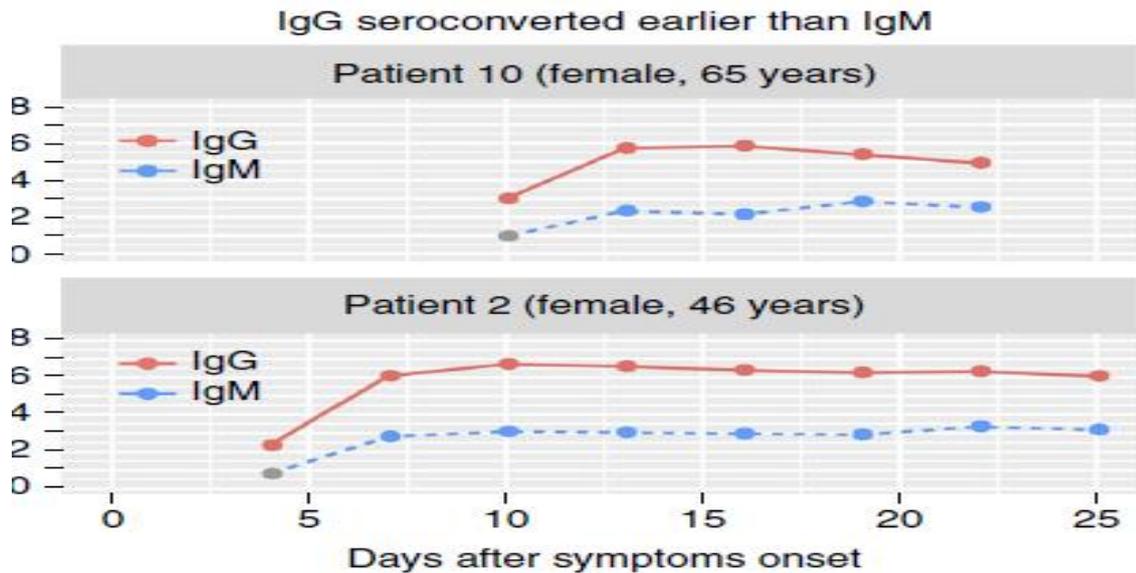


### Synchronous seroconversion



### IgM seroconverted earlier than IgG





Gli autori hanno poi analizzato se venivano soddisfatti i criteri dell'OMS, cioè: siero-conversione o un aumento di quattro volte del titolo anticorpale specifico per IgG. Il campione iniziale è stato raccolto nella prima settimana di malattia e il secondo dopo 2-3 settimane. Dei pazienti le cui IgG erano inizialmente sieronegative nella prima settimana di malattia il 51,2% (21/41) si è sieroconvertito. Dei 18 pazienti sieropositivi nella prima settimana di malattia 8 hanno avuto un quadruplo aumento del titolo delle IgG specifiche. Complessivamente il 70,7% (29/41) dei pazienti con COVID-19 ha soddisfatto i criteri di siero-conversione IgG e / o quadruplicato il titolo. Gli autori hanno infine verificato se i test sierologici potessero aiutare a identificare i pazienti con COVID-19. Hanno esaminato 52 casi sospetti di pazienti che presentavano sintomi di COVID-19 o risultati radiologici anormali e test per l'RNA virale negativi in almeno due campioni sequenziali. Dei 52 casi sospetti, quattro presentavano IgG o IgM specifici del virus nei campioni iniziali. Un paziente aveva avuto un aumento maggiore del quadruplo del titolo di IgG tre giorni dopo il test sierologico iniziale. È interessante notare che il paziente risultò poi positivo anche alla RT-PCR tra le due misurazioni anticorpali. Questo studio ha dimostrato quindi che i criteri per la conferma dell'infezione da SARS e MERS-CoV sono adatti per la maggior parte dei pazienti con COVID-19 e quindi è possibile che la siero conversione sia protettiva anche se a detta degli stessi autori questo studio ha la limitazione di non aver testato anticorpi neutralizzanti e quindi l'attività di neutralizzazione degli anticorpi IgG rilevati non è nota. Un'altra domanda importante in questa fase 2 è: i soggetti asintomatici od oligosintomatici hanno una siero-conversione efficace? Un lavoro condotto da un gruppo di ricercatori dell'Università di Padova ha cercato di dare una risposta a questa domanda. Gli autori descrivono la storia del primo decesso per COVID-19 in Italia che è avvenuto a Vo in provincia di Padova e il successivo lockdown. Gli autori hanno raccolto informazioni demografiche, presentazione clinica, ricovero in ospedale, rete di contatto e presenza di infezione da SARS-CoV-2 nei tamponi nasofaringei per l'85,9% e il 71,5% della popolazione di Vo' a due punti temporali consecutivi. Nella prima indagine, condotta nel periodo in cui il blocco della città era iniziato, gli autori hanno trovato una prevalenza di infezione del 2,6% (95% intervallo di confidenza (CI) 2.1-3.3%). Nella seconda indagine, che è stata condotta alla fine del blocco, hanno trovato una prevalenza dell'1,2% (95% CI 0,8-1,8%). In particolare il 43,2% (95% CI 32,2-54,7%) delle infezioni SARS-CoV-2 confermate rilevate nelle due indagini erano asintomatiche. L'intervallo seriale medio è stato 6,9 giorni (95% CI 2,6-13,4). Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa nella carica virale (come misurati da equivalenti del genoma dedotti dai dati soglia del

ciclo virale) dei soggetti sintomatici rispetto agli asintomatici o oligosintomatici. Il tracciamento dei contatti dei nuovi casi infetti e la ricostruzione della catena di trasmissione ha rivelato che la maggior parte delle nuove infezioni nella seconda indagine sono state infettate prima del blocco o da infezioni asintomatiche che vivevano nella stessa famiglia. Questo studio getta nuova luce sulla frequenza dell'infezione asintomatica SARS-CoV-2 e sulla infettività (misurata dalla carica virale) e fornisce nuove informazioni sulla dinamica di trasmissione, la durata della rilevabilità della carica virale e l'efficacia delle misure di controllo implementate. Allo stesso modo uno studio, pubblicato su *Jama* a Maggio 2020, su una popolazione pediatrica in un centro di dialisi, ha rilevato un'elevata prevalenza di siero- conversione subclinica anche negli operatori sanitari. La prevalenza della siero- conversione subclinica suggerisce che gli operatori sanitari potrebbero essere più sieropositivi di quanto ci si aspetterebbe altrimenti. Questo studio ha dei limiti dovuti alla dimensione del campione, al breve follow-up, alla mancanza di sensibilità/specificità su larga scala del metodo usato. Quindi la stima della prevalenza e della contagiosità delle infezioni da COVID-19 non documentata è fondamentale per comprendere la prevalenza complessiva e il potenziale pandemico di questa malattia. In uno studio condotto in Cina, pubblicato sulla rivista *Science*, gli autori utilizzano osservazioni di infezione segnalata all'interno della Cina, in combinazione con i dati sulla mobilità, e costruiscono un modello dinamico in rete (inferenza bayesiana) per dedurre le caratteristiche epidemiologiche critiche associate alla SARS-CoV-2, compresa la frazione di infezioni non documentate e la loro contagiosità. Stimano che l'86% di tutte le infezioni non fosse documentato (95% CI: [82%–90%]) prima delle restrizioni di viaggio del 23 gennaio 2020. Il tasso di trasmissione delle infezioni non documentate era pari al 55% delle infezioni documentate ([46%–62%]), e a causa del loro maggior numero di casi, le infezioni non documentate erano la fonte di infezione per il 79% dei casi documentati. Questi risultati spiegano la rapida diffusione geografica della SARS-CoV-2 e indicano che il contenimento di questo virus sarà particolarmente impegnativo.

Ma la questione aperta più importante è: il distanziamento sociale ha solo spostato il problema della circolazione del virus? In Cina sono stati messi in atto intensi interventi non farmaceutici per fermare la trasmissione della nuova malattia coronavirus (COVID-19). Con l'intensificarsi della trasmissione in altri paesi, l'interazione tra età, modelli di contatto, allontanamento sociale, suscettibilità alle infezioni e dinamiche COVID-19 rimangono poco chiari. Un lavoro pubblicato su *Science* cerca di rispondere a queste domande analizzando i dati dei sondaggi di contatto per Wuhan e Shanghai prima e durante l'epidemia e le informazioni di tracciamento dei contatti dalla provincia di Whuan. I contatti giornalieri sono stati ridotti di 7-8 volte durante il periodo di allontanamento sociale COVID-19, con la maggior parte delle interazioni limitate alla famiglia. Gli autori evidenziano che i bambini 0-14 anni sono meno suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 rispetto agli adulti di età di 15-64 anni (rapporto di probabilità 0,34, 95%CI 0,24-0,49), mentre al contrario, gli individui sopra i 65 anni sono più suscettibili alle infezioni (rapporto 1,47, 95%CI: 1,12-1,92). Sulla base di questi dati, hanno costruito un modello di trasmissione per studiare l'impatto delle distanze sociali e della chiusura scolastica sulla trasmissione. Gli autori ritengono che il distanziamento sociale da solo, come implementato in Cina durante l'epidemia, sia sufficiente per controllare il COVID-19 sebbene le chiusure scolastiche proattive non possano interrompere la trasmissione da sole, possono ridurre l'incidenza del picco del 40-60% e ritardare l'epidemia. Certamente il distanziamento sociale è stato un utile mezzo per il controllo della malattia ma non ha certamente favorito l'immunità di gregge che serve sicuramente per la protezione immunologica.

## LA DIAGNOSI SIEROLOGICA

Ancora molta incertezza sulla validità dei test sierologici per la diagnosi di malattia da COVID-19. Un lavoro molto interessante di Jennifer Abbasi (Jama, Aprile 2020) con un titolo accattivante “la promessa e il pericolo dei test sierologici”, ci dice che siamo ancora lontani dall’ avere un test rapido universale sensibile e specifico, che possa essere usato come screening di massa. La sfida è però molto interessante e nella prima campagna di questo tipo a livello comunitario negli Stati Uniti, il Dipartimento della Salute della Contea di San Miguel ha offerto lo screening volontario alla maggior parte degli 8000 residenti della zona in 2 settimane. Solo 8 dei 986 soggetti testati il 26 e 27 marzo erano positivi agli anticorpi SARS-CoV-2. Altri 23 erano borderline, suggerendo che erano stati recentemente esposti al virus e stavano appena iniziando a produrre anticorpi contro di esso. Invece di rilevare mediante tampone nasale materiale genetico virale, i test sugli anticorpi dovrebbero rivelare i marcatori della risposta immunitaria: gli anticorpi IgM e IgG che formalmente compaiono nel sangue più di una settimana dopo l’inizio dei sintomi e nel periodo di convalescenza.

I test sierologici non solo possono confermare casi sospetti dopo il contagio, ma possono anche rivelare chi è stato infettato e non lo sapeva. Fino a un quarto delle persone con infezione da SARS-CoV-2 può involontariamente diffondere il virus perché ha sintomi lievi o assenti. Le implicazioni per il personale sanitario potrebbero essere sostanziali. Infatti la microbiologa F Krammer della Icahn di Mount Sinai School of Medicine, ha detto in un’intervista. “Se il personale sanitario si scopre immune, è molto improbabile che si possa reinfettare, il che significa che non può trasmettere il virus. E penso che sia altrettanto importante sapere, se lavori con i pazienti COVID-19, che sei probabilmente immunizzato dall’infezione”.

I test sugli anticorpi stanno aumentando con un elenco crescente di kit commerciali e protocolli di ricercatori accademici. Gli esperti hanno affermato che i test saranno critici nelle settimane e nei prossimi mesi, quando potrebbero essere utilizzati per la sorveglianza della malattia, le terapie, gli screening di ritorno al lavoro e altro ancora. C’è un altro potenziale problema, tuttavia, gli individui possono essere PCR positivi anche dopo lo sviluppo di anticorpi. “La domanda è: quel virus che stiamo rilevando è vivo? Si sta replicando? Ed è trasmissibile? Purtroppo a queste domande non c’è ancora una risposta in letteratura. Associare un test anticorpale positivo con un risultato PCR negativo potrebbe aumentare la possibilità che le persone che non sono più contagiose rientrano in comunità. I test devono essere distribuiti in modo appropriato, e devono avere specificità e sensibilità. Sappiamo oggi a quattro mesi circa dall’inizio della pandemia che sono disponibili due tipi di test sierologici qualitativi e quantitativi. Il test qualitativo è positivo se gli anticorpi IgM e/o IgG superano il livello del cut-off. Questi test non danno un valore numerico ma la positività è espressa con una striscia colorata nell’ambito delle zone di reazione per IgM e /o IgG. I test quantitativi invece danno il valore numerico delle IgM e delle IgG. Purtroppo i test qualitativi difettano di sensibilità e specificità. Dopo i primi lavori pubblicati sull’argomento (vedi COVID-19 prima stesura) che davano risultati contrastanti, altri lavori hanno chiarito l’inaffidabilità di questi test. Un lavoro pubblicato su Public Health Journal da un gruppo tedesco ha messo in evidenza le criticità dei point of care. Gli autori hanno valutato un test rapido in un “setting” ad alta prevalenza per il virus. Trentanove individui selezionati casualmente in un centro di screening COVID-19 sono stati contemporaneamente testati tramite qPCR e un test rapido. Dieci individui precedentemente diagnosticati SARS-CoV-2 venivano analizzati con test rapido. Il test rapido valutato è basato sulla comparsa di IgG/IgM SARS-CoV-2 dopo 20 min. Erano necessarie due gocce di sangue. Dei 49 individui, 22 sono risultati positivi da qPCR ripetuti. Al contrario, il test rapido ha rilevato solo otto di questi positivi correttamente (sensibilità: 36,4%). Dei 27 individui negativi qPCR, 24 sono stati correttamente identificati (specificità: 88,9%). Gli autori concludono che data la bassa sensibilità, si

consiglia di non fare affidamento su un test rapido qualitativo basato su anticorpi per misure di salute pubblica come gli screening comunitari.

**Table 2**  
Comparison of SARS-CoV-2 RT-qPCR–positive samples and positive rapid tests

PCR	Rapid test		Total	
	Positive	negative		
positive	8	14	22	Sens: 8/22 = 36.4% [17.2; 59.3]
negative	3	24	27	Spec: 24/27 = 88.9% [70.8; 97.7]
Total	11	38	49	
	PPV: 8/11 = 72.7% [39.0; 94.0]	NPV: 24/38 = 63.2% [46.0; 78.2]		

Weak and strong responses were counted as positive.

Sens: sensitivity; Spec: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; RT-qPCR: real-time quantitative polymerase chain reaction.

Square brackets give the 95% confidence intervals.

Per quanto riguarda i test qualitativi anche qui vi è molta incertezza relativa alla sensibilità e alla specificità. L'Abbott ha prodotto un test sierologico quantitativo per il COVID-19, con una accuratezza, a detta del produttore, del 99% ed è stato certificato per l'uso nell'Unione Europea. Il test ha ricevuto il suo marchio CE, il che significa che è conforme alle norme di sicurezza dell'UE. Il test rileva l'anticorpo IgG e se una persona è stata infettata dal SARS-CoV-2 la ditta produttrice dichiara che il test ha "dimostrato una specificità e sensibilità superiore al 99% 14 giorni o più dopo l'inizio dei sintomi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha ripetutamente avvertito che non c'è nessuna prova che le persone che si sono riprese dal COVID-19 e hanno anticorpi sono protetti da una seconda infezione; tuttavia, questi test possono essere utilizzati per dimostrare chi ha avuto il virus. Il test identifica l'anticorpo IgG, che appare alla fine dell'infezione e rimane per qualche tempo dopo che la persona è guarita. Un lavoro di Elisabeth Mahase pubblicato su BMJ ha messo in dubbio la sensibilità dei test per gli anticorpi Covid-19 sviluppati dalle case farmaceutiche Roche e Abbott che hanno avuto un' enfasi rilevante in Europa e anche in Italia. Entrambi hanno dimostrato di avere una sensibilità inferiore rispetto a quanto riportato dalle società, come ha dimostrato la valutazione del Public Health England (PHE). Roche e Abbott avevano riferito che i loro tests avevano una sensibilità del 100% 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Tuttavia, il PHE ha scoperto che questi test hanno una sensibilità rispettivamente dell'87% e 93,9% a 14 giorni. Il PHE ha pubblicato i rapporti dopo che gli esperti avevano chiesto trasparenza in merito ai risultati della valutazione, in modo che qualsiasi richiesta di risarcimento potesse essere esaminata a fondo. Gli esperti hanno affermato che non è chiaro se questi test siano migliori di altri test anticorpali disponibili e hanno sottolineato che le valutazioni non soddisfano gli standard necessari per l'accreditamento. Il test sierologico Anti-SARS-CoV-2 di Roche è stato testato tra il 5 e il 7 maggio dal gruppo di supporto diagnostico PHE, che ha utilizzato 93 campioni di siero di pazienti convalescenti e 472 campioni negativi. Il team ha riferito che tutti i campioni negativi sono risultati negativi, con una specificità del 100%, mentre la sensibilità complessiva è stata dell'83,87%, passando dall'87,0% 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, all'87,7% 21 giorni dopo e al 100% a più di 40 giorni dopo.

Il kit IgG SARS-CoV-2 di Abbott è stato testato tra il 4 e il 7 maggio, con 96 campioni da pazienti convalescenti e 759 campioni negativi. Il dosaggio è risultato specifico del 99,63%, con una sensibilità del 93,90% a 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, scendendo al 93,40% a 21 giorni e all'87,5% a 40 giorni.

"La valutazione del PHE è stata che questi test non soddisfano i criteri standard previsti per la conferma, dall'autorità regolatoria britannica per i medicinali e i prodotti sanitari, per l'accreditamento come test point-of-care." Ha sottolineato diverse limitazioni, incluso il fatto che

non è stata fornita una valutazione equamente potenziata dei due test. Mancava la trasparenza sull'uso di campioni di siero ripetuti per paziente, il che significa che i lettori non potevano discernere quanti pazienti positivi hanno contribuito alla valutazione della sensibilità; e che l'età e il sesso dei pazienti i cui campioni di siero venivano analizzati non venivano presi in considerazione. Inoltre, poiché le risposte immunitarie differiscono intrinsecamente con l'età, la proporzione di pazienti che sviluppano anticorpi IgG può variare in base all'età, così come la loro persistenza". Inoltre non era evidente se i sieri testati provenivano da pazienti che erano stati ricoverati in ospedale per la malattia da Covid-19 o erano stati solo leggermente sintomatici. Concetti importanti soprattutto se i test sugli anticorpi IgG devono essere usati per la sorveglianza della popolazione e le prestazioni dei test possono variare in base alla sintomatologia. "

Jon Deeks, professore di biostatistica all'Università di Birmingham, ha detto in una lettera al BMJ che "Mentre entrambi i test raramente danno risultati falsi positivi, possono dare risultati falsi negativi. Quindi, mentre i risultati positivi del test indicano chiaramente se un individuo era stato infettato da SARS-CoV-2, un risultato negativo non esclude la possibile infezione da COVID-19. Non è chiaro se le loro prestazioni appaiano superiori a quelle di altri test anticorpali disponibili. "Ha anche espresso preoccupazione per il fatto che se il PHE approvasse questi test queste affermazioni verrebbero utilizzate da varie aziende che ora offrono kit di test rapidi per uso familiare.

Allo stesso modo il dottor W. Hanage, epidemiologo della Harvard University, ha evidenziato molto interesse per i risultati che emergono dai test anticorpali nella speranza che questi possano riflettere la vera gamma di gravità ed essere in grado di determinare quante persone potrebbero essere già stati infettati e avere una certa immunità. Ma prima, dice il professor Hanage, dobbiamo sapere se i test possono chiarire la differenza tra qualcuno che ha avuto il COVID-19 e qualcuno che ha avuto uno degli altri betacoronavirus. Sbagliare è disastroso sia per comprendere l'immunità nella popolazione sia per l'individuo stesso. Se pensi di avere un buon test, il modo di utilizzare quel test per conoscere l'immunità della popolazione è quello di andare dove la malattia è stata molto presente e una grande percentuale di persone è stata infettata, pensa alla Lombardia o a New York. Ciò assicura una cosa importante che ci sarà abbastanza esposizione per un campione casuale per catturare soggetti che erano asintomatici, lievemente ammalati, o gravemente ammalati (e non dimentichiamo i morti) e possiamo stimare con precisione la proporzione di ciascuno. Al contrario, studi più piccoli in luoghi attualmente con poca attività di COVID-19 avranno un segnale più debole e numeri più piccoli sono difficili da stimare con precisione specialmente se il campione non è casuale, e il dato che verrà fuori non sarà mai utile a livello scientifico.

## C. Come cambia la diagnostica per immagini nell'infezione da SARS-CoV-2 ? ( L. Cioffi )

### Rx del torace

La radiografia del torace non è sensibile per la rilevazione dei quadri peculiari della polmonite interstiziale da COVID-19 come le opacità a vetro smerigliato e può essere normale nelle fasi iniziali della malattia, non è un esame di primo livello, Le opacità si osservano nei pazienti più gravi sotto forma di consolidamenti fusi in grossi agglomerati con piccole effusioni pleuriche fino alla presentazione del cosiddetto "polmone bianco" della sindrome respiratoria acuta ( ADR ) grave.

### TC del torace

La TC toracica è più efficace nella diagnosi precoce della polmonite da COVID-19. Uno studio, fino ad ora il più numeroso, ha mostrato che tra 3665 casi confermati, il 95,5% aveva una polmonite visibile alla TAC. Pan et al (40) hanno esaminato 21 pazienti confermati che hanno subito ripetute TC a intervalli di circa 4 giorni e hanno scoperto che i risultati negativi sono stati rivelati in quattro pazienti in fase iniziale (0-4 giorni dopo l'insorgenza del sintomo iniziale), ma la TAC toracica ripetuta ha mostrato anomalie polmonari in tutti e 4 i casi

Risultati dell'imaging CT

Ad oggi, solo cinque studi hanno studiato le caratteristiche delle immagini della TC toracica nella polmonite da COVID-19. **La polmonite non ha caratteristiche immagini peculiari di Covid19. I tipici risultati della TC toracica includono opacità a vetro smerigliato bilaterali multifocali con consolidamenti frammentari, distribuzione e predilezione preferite alla base del polmone posteriormente** . L'immagine a vetro smerigliato è comune ad una varietà di processi interstiziali e alveolari con conservazione dei margini bronchiali e vascolari, mentre il consolidamento è un'area di opacità che oscura i margini dei vasi delle pareti delle vie aeree. **Nei pazienti con polmonite COVID-19, immagini a vetro smerigliato focali o multifocali e immagini a vetro smerigliato con ispessimento dei setti reticolari e/o interlobulari con un tipico modello di "pavimentazione pazzo" , mentre il consolidamento puro era relativamente meno comune o assente.** Le lesioni a vetro smerigliato possono essere la prima manifestazioni della polmonite da COVID-19. Chung et al hanno trovato un paziente con una TC toracica normale all'inizio che si è evoluta in una nuova immagine a vetro smerigliato periferica arrotondata dopo tre giorni. **Può essere osservato il segno ad "alone invertito" definito come un'area arrotondata circondata da un anello completo o quasi completo di consolidamento.** Effusione pleurica, cavitazione polmonare, linfadenopatia e calcificazione sono raramente segnalate. Altre malattie imitano la polmonite da COVID-19 che deve essere differenziata dalla polmonite acquisita in comunità da streptococco, micoplasma e clamidia, e altre infezioni da coronavirus. La diagnosi differenziale è molto importante per mettere in quarantena i pazienti sospetti con febbre e ridurre l'infezione crociata. Per Wuhan et all. una storia di esposizione o uno stretto contatto con pazienti confermati o sospetti è un indizio essenziale per la diagnosi. Tuttavia, per i pazienti con storia epidemiologica sconosciuta, i tipici aspetti della TC

polmonare possono indirizzare verso un sospetto COVID-19; Il test RT-PCR deve essere praticato in questi pazienti. **In sintesi, la diagnosi di COVID-19 dovrebbe combinare la storia epidemiologica, clinica e di imaging, e il test RT-PCR (lo standard di riferimento).**

Sebbene i risultati della TC toracica non siano specifici per il rilevamento del COVID-19, i risultati della TC sono stati raccomandati come prova importante per la diagnosi clinica. La RT-PCR positiva per COVID-19 rimane il riferimento standard, ma i risultati RT-PCR possono essere influenzati da errori di campionamento e bassa carica virale. Studi precedenti sulla SARS hanno mostrato che la RT-PCR mancava di sensibilità durante i primi cinque giorni della malattia. I rapporti attuali mostrano che la TAC toracica può dimostrare polmonite, quando il test RT-PCR da tampone nasofaringeo o gola è negativo la TC toracica iniziale e della RT-PCR e ha un tasso di rilevamento più elevato per la TC iniziale (50/51[98%]) rispetto alla RT-PCR (36/51[71%])( $P < 0,001$ ). Xie et al. ha scoperto che su 167 pazienti valutati, il 3% (5/167) dei pazienti aveva inizialmente una RT-PCR negativa, ma TC toracica e RT-PCR erano concordanti per COVID-19 nel 92,8% (n.155/167) Inoltre, i risultati RT-PCR devono essere eseguiti in Centri di controllo e prevenzione delle malattie (CDC) e nella fase iniziale di un focolaio, e ci vuole più tempo per confermare la diagnosi finale. La Tac è facile da eseguire, veloce e rileva la polmonite precoce da COVID-19 ad alta sensibilità, fornendo informazioni preziose per ulteriori diagnosi di Covid 19. La CT può essere usata anche per valutare la severità della malattia, osservazioni hanno mostrato che i pazienti che andavano in terapia intensiva (ICU) al momento del ricovero hanno molteplici consolidamenti bilaterali subpleurici e sub segmentali, mentre i pazienti che non andavano in terapia intensiva avevano immagini a vetro smerigliato bilaterali e il consolidamento sub segmentale. Nei pazienti gravi, la TC può dimostrare un consolidamento eterogeneo diffuso a vetro smerigliato nei polmoni bilaterali con broncogramma aereo e bronchiectasie, che si presentano come "polmone bianco" quando la maggior parte dei lobi polmonari sono interessati. I pazienti possono anche presentare ispessimento dei setti interlobari e bilaterali con una piccola effusione pleurica (11,56). In più la TC è importante nel decorso clinico della malattia, Chung e altri hanno dimostrato in 7 di 8 pazienti una marcata progressione nel numero, densità ed estensione delle opacità a vetro smerigliato. Pan ed all. hanno rivalutato le TC di 21 pazienti COVID confermati sottoposti a TC ripetute a intervalli di circa 4 giorni e ha riassunto quattro fasi della malattia: precoce, progressiva, picco e assorbimento. Hanno scoperto che le immagini a vetro smerigliato crescevano rapidamente, dimostrando consolidamento e la progressione verso il modello di pazza-pavimentazione. Le lesioni che non evolvevano nel modello di pavimentazione pazza nella fase di assorbimento avevano una prognosi favorevole, suggerendo il modello di pavimentazione come un altro indice per valutare il decorso della malattia. Lo studio di Song et al (42) ha concluso che maggiore è il consolidamento maggiore è la progressione della malattia. Alcune casistiche hanno mostrato che una riduzione dell'estensione, dimensione e assorbimento di queste lesioni indicano un miglioramento della malattia (32,42,51-53).

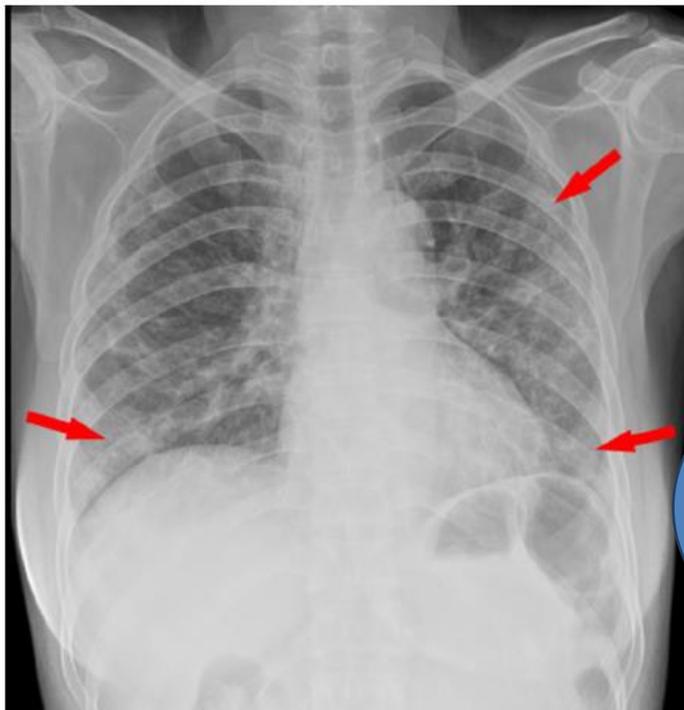
**Table 3: Chest CT Imaging Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**

**Pneumonia**

Ground glass opacities +/-consolidation	+++
Pure consolidation	+
Multiple lesions	+++
Bilateral involvement	+++
Posterior part / lower lobe predilection	+++
Peripheral / subpleural distribution	+++
Crazy-paving pattern	++
Air bronchogram	++
Reversed halo sign on high-resolution CT	+
Pleural effusion	+
Cavitation, calcification, lymphadenopathy	Absent

Data from Refs. <sup>1,16,32,40-43,55-56</sup>

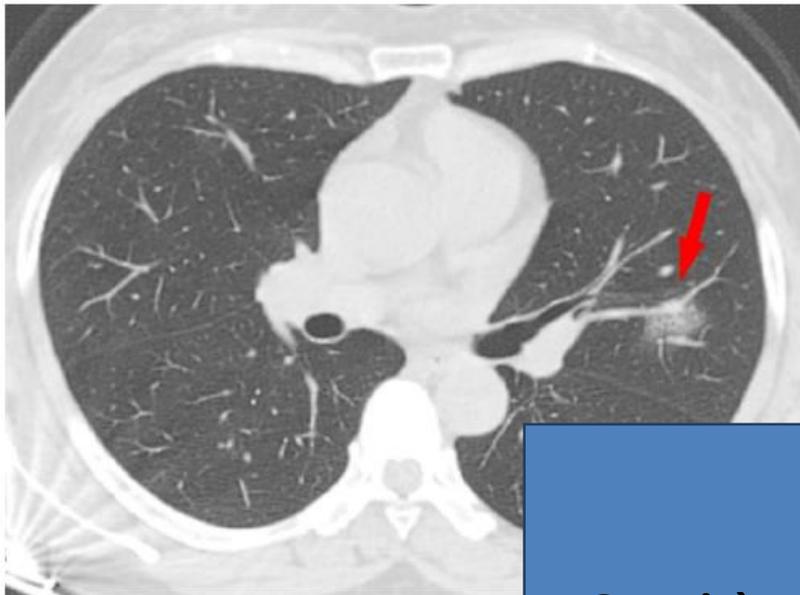
Note.—Plus signs indicate the relative frequency of the findings from the lowest (+) to the highest (+++).



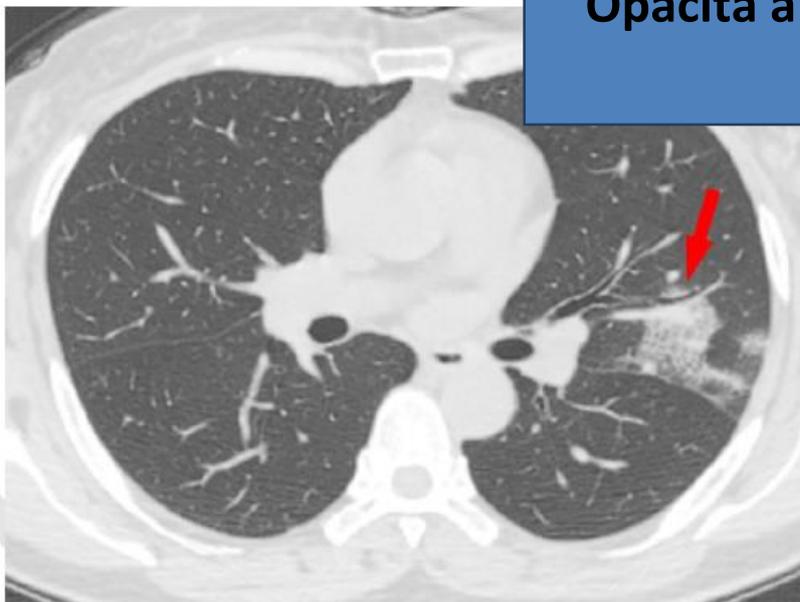
**Opacità  
irregolari**

**Figure 3: Chest radiography of confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia**

A 53-year-old female had fever and cough for 5 days. Multifocal patchy opacities can be seen in both lungs (arrows).

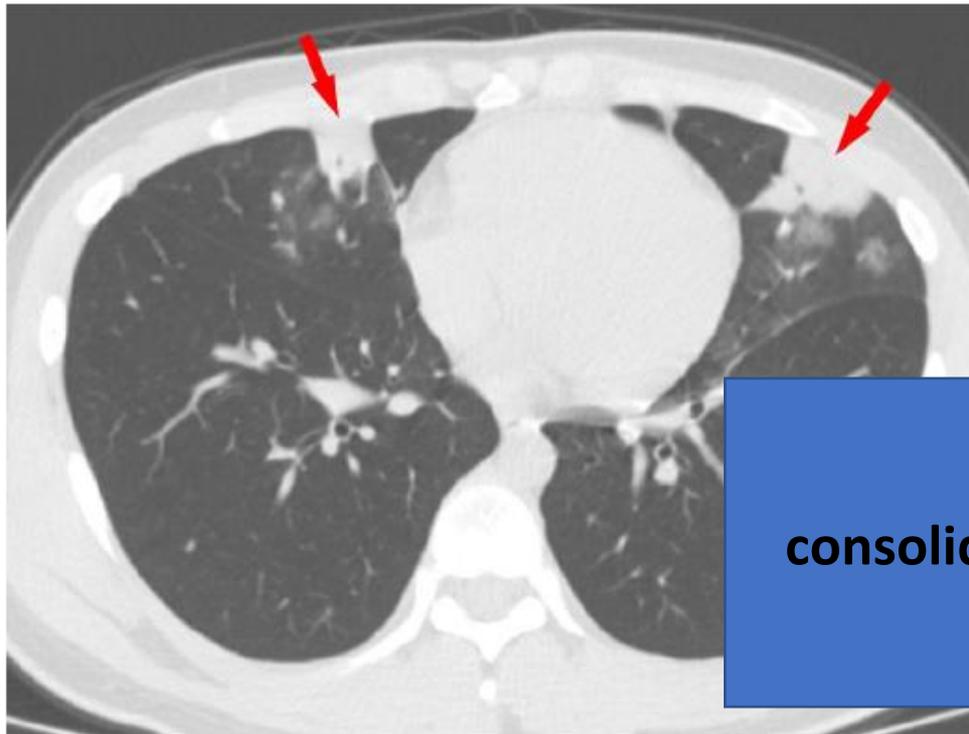


Opacità a vetro smerigliato

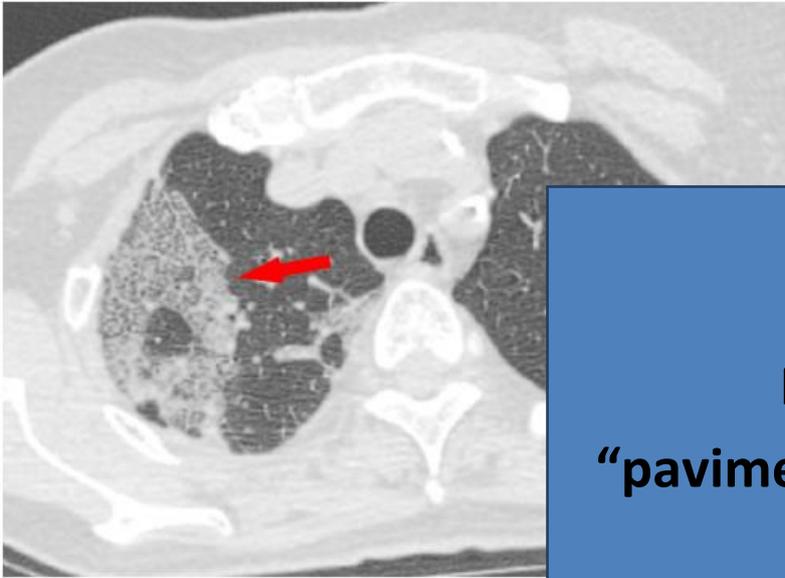


b

**Figure 4: CT findings of confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia**  
Solitary rounded ground-glass opacity (GGO) pattern. A 51-year-old woman presenting without fever had close contact with patients with lab-confirmed COVID-19. a, Baseline axial unenhanced chest CT acquired 6 days before the first positive RT-PCR test showed a rounded GGO in the left lung upper lobe (arrow). b. Follow-up chest CT 4 days later showed the size increase of the lesion (arrow).



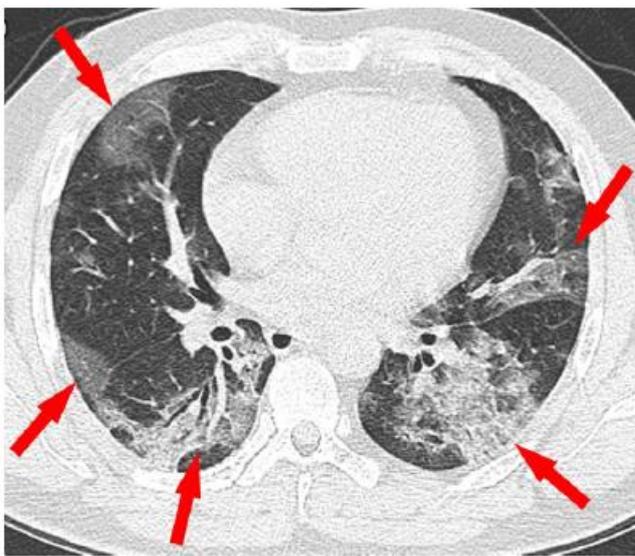
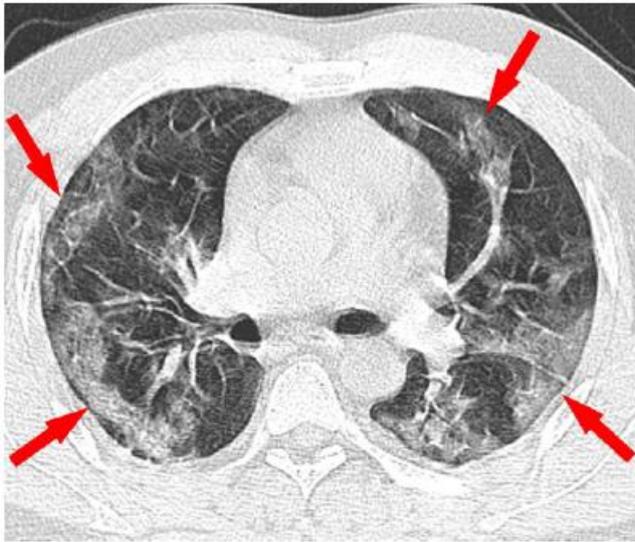
**Figure 7: CT findings of confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia Consolidation pattern.** A 17-year-old male presented with fever (38.1°C, 100.58°F), cough for three days, and Wuhan exposure history. Axial unenhanced chest CT acquired on January 27, 2020 showed multiple pure consolidation lesions (arrows) in the middle lobe of right lung and upper lobe of left lung.



**Pattern a**  
**“pavimentazione pazza”**



**Figure 6: CT findings of confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia**  
Crazy paving pattern. A 69-old-year woman presenting with fever, cough, and muscle soreness with Wuhan exposure history. a, Axial unenhanced chest CT acquired on January 26, 2020 showed patchy GGO with typical crazy paving pattern (arrow). b, Axial unenhanced chest CT acquired on January 31, 2020 showed multiple subpleural distributed GGOs (arrows).



**Quadro grave di consolidamento e pattern a “pazza pavimentazione”**

**Figure 8: CT findings of severe type confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia**

A 43-year-old man presented with no fever and Wuhan exposure history. Axial unenhanced chest CT was acquired on the same day as reverse-transcription–polymerase-chain-reaction. a-b. Two thin slice axial unenhanced chest CT images showed diffusely subpleural distributed ground-glass opacities (arrows). Images provided by courtesy of Dr. Wei Chen, Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital and Yuying Children’s Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang, China.

## Bibliografia

1. -Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens  
 Author Affiliations: National Institute for Viral Disease Control and Prevention, China CDC, Beijing, China (Wang, Lu, Wu, Tan); Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China (Xu, Han); Qingdao Municipal Center for Disease Control and Prevention, Qingdao, China (Gao).
2. Ospedale G. GASLINI (Versione 1. 4/4/2020)

3. -Protocol for the development of a rapid advice guidelines for management of children with SARS-CoV-2 infection; Weiguo Li et al. Ann Palliat Med 2020 | <http://dx.doi.org/10.21037/apm.2020.02.33>

*(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)*

# D. Qual è il danno Anatomopatologico nella COVID-19? ( G.Tajana )

Ultimo aggiornamento: 30 Maggio 2020

COVID-19: Anatomia Patologica Clinica

Gianfranco Tajana

[gianfrancotajana@gmail.com](mailto:gianfrancotajana@gmail.com)

Verso non dove

## RISCONTRO AUTOPTICO IN DECEDUTI PER SOSPETTO COVID-19

### *Ai colleghi che operano sul territorio e non solo*

Il riscontro autoptico consente di ricostruire la storia naturale di una malattia, identificare i meccanismi patogenetici che ne regolano l'evoluzione e risalire alle possibili cause di un decesso. Tutti questi aspetti costituiscono "informazioni preziose" per chi opera nella Medicina Generale e possono orientare per un intervento terapeutico consapevole ed efficace.

Le autopsie convenzionali sono un lavoro scrupoloso. Durante una pandemia, le precauzioni di bio-sicurezza da adottare le rendono ancora più complesse perché a causa dell'elevato rischio di contagio negli ospedali e nell'*immaginario generale*, qualsiasi cadavere è considerato come una "potenziale fonte di infezione". La "furia pandemica" e le innumerevoli restrizioni che ha comportato, hanno reso le procedure per reperire campioni tissutali una impresa ai limiti dell'impossibile.

I sistemi sanitari, i cui vertici erano stati allertati da mesi dalle "intelligence epidemiologiche Osint" (*Open Source intelligence*: raccolta e comunicazione delle informazioni mediante l'analisi di fonti aperte) non hanno attivato nessuna delle precauzioni consigliate e sono stati drammaticamente sopraffatti. Ancora oggi, dopo tre mesi, siamo in affanno. Scarseggiano i presidi indispensabili per fronteggiare la pandemia dai reagenti di laboratorio per la diagnostica (tamponi) fino ai dispositivi elementari di protezione individuale per medici e infermieri che ancora oggi corrono enormi rischi per la loro salute e quella dei pazienti. A questi "pazienti", terrorizzati e il più delle volte non coscienti, mantenuti in vita da un ventilatore meccanico, un medico avrebbe dovuto chiedere il loro *consenso informato* o quello dei loro congiunti alla donazione del loro corpo per la ricerca, un richiesta emotivamente difficile per qualsiasi medico.

Se in piena pandemia è decisamente un momento poco opportuno per concentrarsi sul prelievo di tessuti, per il patologo in particolare è questo l'azimut il "momento della verità" in cui è possibile, attraverso l'autopsia avere informazioni preziose per capire che cosa è successo, cosa sta veramente accadendo. Il riscontro autoptico consente di comprendere le possibili cause (errori ed omissioni) che hanno portato ad un decesso. Tutti aspetti questi, che costituiscono informazioni preziose per un intervento terapeutico consapevole.

Il team di Marisa Dolhnikoff dell'Università di San Paolo ha by-passato le difficoltà di eseguire biopsie convenzionali effettuando *autopsie minimamente invasive*, attraverso agobiopsie guidate da ultrasuoni seguendo una procedura standard che tuttavia prevede una suite di autopsia a pressione negativa con attigua stanza di isolamento, utilizzando un equipaggiamento protettivo completo.

Il 1° aprile, il Ministero della Salute Italiano pur **riconoscendo che** "*Nei pazienti che muoiono con infezione da SARS-CoV-2, le autopsie possono confermare i risultati di laboratorio e radiologici e contribuire ad una diagnosi accurata e ad una migliore comprensione dei meccanismi della malattia*" **rimarca in pieno burocratese che** "*per l'intero periodo della fase di emergenza, le autopsie o gli studi diagnostici post mortem non devono essere eseguiti in casi conclamati di COVID-19*". **In particolare dichiara che** "*L'autorità giudiziaria valuterà la possibilità di limitare la valutazione alla sola ispezione esterna del cadavere, in tutti i casi in cui un'autopsia non è strettamente necessaria per motivi forensi*". **E come Ponzio Pilato afferma che** "*I dipartimenti sanitari di ciascuna regione forniranno i criteri per limitare l'esecuzione delle autopsie a quelle volte a diagnosticare la causa della morte, limitando rigorosamente quelle a scopo di studio. È necessario*

*effettuare un'attenta valutazione preventiva dei rischi e dei benefici associati a qualsiasi richiesta di autopsia". **Concludendo tuttavia che** " Le autopsie e qualsiasi attività diagnostica post mortem possono essere eseguite solo in locali settoriali che garantiscono adeguate condizioni di sicurezza e il personale deve indossare dispositivi di protezione individuale, inclusi respiratori (FFP2 o superiore) e dispositivi di protezione per gli occhi e le mucose facciali (visiera o viso scudo) e mani (guanti resistenti al taglio interposti tra un doppio paio di guanti per autopsia). Qualsiasi procedura che può produrre aerosol dovrebbe essere evitata. In sintesi" Le autopsie dovrebbero essere limitate a casi ben motivati ed eseguite in conformità alle norme di biosicurezza".*

Dopo le prime preziose e fondamentali osservazioni di Andrea Riannetti e Aurelio Sonzogni di Bergamo e le 38 autopsie eseguite dai patologi degli ospedali della Lombardia ( [manuela.nebulosi@unimi.it](mailto:manuela.nebulosi@unimi.it)), i principali laboratori di Anatomia Patologica Italiani hanno redatto le procedure per la *"Gestione del cadavere con sospetto, probabile o confermato infezione da COVID respiratorio, raccomandazioni per il personale potenzialmente esposto a materiale proveniente da cadaveri, compresi fluidi corporei, nelle strutture dell'obitorio e durante pratica dell'autopsia."* Nel frattempo, il Board SIAPC e la Società Scientifica di Medicina Forense dell'Ospedale del Sistema Sanitario Nazionale (COMLAS) hanno prodotto un documento congiunto, disponibile sul sito web SIAPEC su come gestire le autopsie durante una pandemia.

Queste raccomandazioni, insieme a quelle consolidate dai patologi della Repubblica popolare Cinese e del Royal College of Pathologists inglese, costituiscono una solida base per pianificare in maniera sicura una indagine autoptica. In queste ore, man mano che (finalmente) sono analizzabili i risultati autoptici stiamo cominciando a ricostruire cosa è realmente successo durante i cento giorni della pandemia negli organismi dei deceduti ed in particolare, tutto quello che andava (o non andava) fatto nella gestione terapeutica.

Sta emergendo anche la necessità di organizzare un "repository internazionale" che riporti metadati per la definizione di linee guida concordate per la dissezione, per il campionamento autoptico ed un efficiente sistema per la registrazione dei risultati consultabile e a disposizione di tutti. Attualmente si sono proposti la RWTH Aachen University in Germania e la Visiopharm a Westminster in Colorado. Intanto patologi da tutto il mondo stanno aderendo entusiasti al progetto, consapevoli tuttavia che attivare un repository mondiale richiederà mesi di duro lavoro per essere completato e facilmente consultabile.

Le autopsie danno un altro sguardo, unico e particolare della malattia, superiore a quello che si può ottenere da una batteria di esami fisici, test di laboratorio di routine, persino le scansioni CT ad alta risoluzione. Nessuno di loro si avvicina alla risoluzione che si può ottenere da un'autopsia.

In conclusione: Se in condizioni normali, l'autopsia risponde a molte delle domande senza risposta che ci poniamo su un nostro paziente deceduto, per una "nuova malattia" emergente come il COVID-19, anche i risultati di "una sola" autopsia diventano di fondamentale importanza per tutta l'umanità. Parola di morfologo.

-Fineschi V et al. Pathologica. 2020 Mar 26. Management of the corpse with suspect, probable or confirmed COVID-19 respiratory infection - Italian interim recommendations for personnel potentially exposed to material from corpses, including body fluids, in morgue structures and during autopsy practice. . Pathologica. 2020 Mar 26.

-Fa Yi Xue Za Zhi. 2020 Feb;36(1):6-5. Epub 2020 Feb 25. Guide to the Forensic Pathology Practice on Death Cases Related to Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Faculty of Forensic Medicine, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen.

-Hanley B et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. J Clin Pathol. 2020 May;73(5):239-242. 2020 Mar 20.

-Hanley B et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. J Clin Pathol. 2020 May;73(5):239-242. 2020 Mar 20 -Li H et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet. 2020 Apr 17.

-Ledford H. Autopsy slowdown hinders quest to determine how coronavirus kills. Nature. 2020 May 7. doi: 10.1038/d41586-020-01355-z.

-Indicazioni emergenziali connesse ad epidemia COVID-19 riguardanti il settore funebre, cimiteriale e di cremazione. Ministero della Salute-Direzione Generale Della Prevenzione Sanitaria. Ufficio 4 - 0011285-Accessed 8 April 2020

-WHO (2020) Infection prevention and control for the safe management of a dead body in the context of COVID-19  
Accessed 8 April 2020

- Provisional Guidelines on Autopsy Practice for Deaths Associated With COVID-19 . society of Pathological Doctors  
Chinese Medical doctors association

### **A CHI LEGGE:**

Al momento attuale non è disponibile una raccolta sistematica ed esaustiva delle osservazioni anatomo patologiche ottenibili per l'esiguo numero di esami autoptici corredati a dati anamnestici essenziali (comorbidità, cronologia dell'esordio della sintomatologia, terapie effettuate, sistema di supporto di O2 , passaggio in terapia intensiva etc ) . Sono consultabili un centinaio di lavori purtroppo la maggior parte in cinese mandarino con abstract in inglese molto scarni. Tuttavia le osservazioni ricavabili dalla loro traduzione (per via automatica) sono sostanzialmente omogenee e comparabili con omologhi lavori in lingua inglese.

Per l'acquisizione dei risultati autoptici ho utilizzato tre database, PubMed, Scopus e Web of Science impostati per una ricerca senza limiti di tempo che includesse anche i documenti più "datati" con le parole chiave: coronavirus, SARS-CoV-2, SARS, MERS, COVID-19 associate ad autopsia. Per avere una visione quanto più completa l'acquisizione dei dati è stata estesa anche alle prestampate utilizzando il server medRxiv (<https://www.medrxiv.org/>), con gli stessi criteri sopra indicati . Gli articoli selezionati sono stati letti interamente per evidenziare le differenze autoptiche in relazione al tipo e ceppo di coronavirus. Per le correlazioni con la clinica ho utilizzato esclusivamente PubMed.

Per questa rassegna, che sarà periodicamente aggiornata grazie alla continua acquisizioni di nuovi lavori

ho riportato in particolare le osservazioni in microscopia ottica, immunoistochimica e microscopia elettronica a trasmissione (TEM) ottenute da autopsie convenzionali, correlandole, quando disponibili, anche a dati anamnestici e clinici essenziali.

In particolare ho sintetizzato e riportato tutte le osservazioni ricorrenti "simili e/o comparabili" , ed ho cercato di evidenziare quelle "originali" . Ho inoltre riportato anche i dati ottenuti da autopsie mini-invasive ed in particolare le osservazioni ottenute da materiale biotico ottenuto durante il decorso della patologia.

Nella **sezione A** ho riportato la descrizione dei singoli quadri istologici con i possibili correlati etiopatogenetici e clinici , mentre nella **sezione B** ho riportato delle valutazioni istopatologiche su alcuni distretti tessutali e "materiali biologici" con cui è possibile entrare in contatto nella pratica medica quotidiana . **La sezione C** riporta delle *sinossi integrative* che correlano le osservazioni microscopiche alle valutazioni cliniche/terapeutiche riscontrabili in letteratura

Gli "**SCENARI**" sono **tavole grafiche** che sintetizzano le acquisizioni di anatomia patologica clinica nella patologia da COVID-19

*Questo è un draft (work in progress), mi scuso per gli innumerevoli errori di battitura, per la forma italiana approssimata, e per errori ed imprecisioni che provvederò a eliminare e chiarire nei prossimi aggiornamenti periodici .Mistakes are proof that you are trying...*

Per chiarimenti ed approfondimenti : [gianfrancotajana@gmail.com](mailto:gianfrancotajana@gmail.com)

## **Riferimenti principali**

- Ahmet Kursat Azkur et al. **Immune Response to SARS-CoV-2 and Mechanisms of Immunopathological Changes in COVID-19.** Allergy 2020 May 12.
- Ackerman M et al. **Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19.** NEJM 21 may 2020
- Barton LM et al. **COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA.** Am J Clin Pathol. 2020 Apr 10.
- Buja LM et al. **The Emerging Spectrum of Cardiopulmonary Pathology of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Report of 3 Autopsies From Houston, Texas, and Review of Autopsy Findings From Other United States Cities** Cardiovasc Pathol. 2020 May 7;48:107233.
- Carsana L et al. **Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy** MedRxiv April 22,2020
- Chen F et al. **Rising Concern on Damaged Testis of COVID-19 Patients.**Urology. 2020 Apr 25..
- Ding Yanqing et al. **Analysis of coronavirus disease-19 (COVID-19) based on SARS autopsy** Chin J Pathol, 2020,49(04): 291-293
- Farkash EA et al. **Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2.** J Am Soc Nephrol. 2020 May 5.
- Hanley B et al. **Autopsy in suspected COVID-19 cases.** J Clin Pathol. 2020 May;73(5):239-242.
- Huang C. et al. **Clinical features of patient infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China** lancet 2020, 395: 497-506
- Iwasawa T et al **Ultra-high-resolution computed tomography can demonstrate alveolar collapse in novel**
- Jing Y et al. **Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system.** Mol Hum Reprod.2020 May 4.
- LX I et al. **Pathological changes of the spleen in ten patients with new coronavirus infection by minimally invasive autopsies.** Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020 Apr 27;49(0):E014. (MILZA)
- Lukassen S et al **SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells.** EMBO J. 2020 Apr 4:e105114.
- Liu C et al **Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study.** Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020 Feb 20;28(2):148-152
- Liu F et al. **ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr 22. pii: S1542-3565(20)30537-1.
- Liu Q et al. **Gross examination report of a COVID-19 death autopsy.** Fa Yi Xue Za Zhi. 2020 Feb;36(1):21-23.
- Li H et al. **SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses.** Lancet. 2020 May 9;395(10235):1517-1520.
- Menter T ET AL. **Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction.** Histopathology. 2020 May 4.
- Park M **Macrophages: A Trojan Horse in COVID-19?** . Nat Rev Immunol . 2020 Apr 17;1.)
- Parisa Karami et al. **Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings** Travel Med Infect Dis. 2020 Apr 11 : 101665.
- Takuya Adachiet al. Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings From Autopsy of Patient With COVID-19 .Emerg Infect Dis . 2020 May 15;26(9).**
- Sharon E.Fox et al **Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans.** The lancet . Respiratory Medicine on line 27 may.2020
- Sims AC et al. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs.** J Virol. 2005 Dec;79(24):15511-24.

- South AM et al. **ACE2, and the cardiovascular consequences**. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020 May 1;318(5):H1084-H1090.
- Stopsack KH et al. **TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention?** Cancer Discov. 2020 Apr 10.
- Staico MF et al. **The Kidney in COVID-19: Protagonist or Figurant?** Panminerva Med. 2020 May 20.
- Takuya Adachiet al. Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings From Autopsy of Patient With COVID-19 .Emerg Infect Dis . 2020 May 15;26(9).**
- Varga Z. et al **Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19** 2020 May 2;395(10234):1417-1418
- Wang Z, et al. **scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells**. Cells. 2020 Apr 9;9(4).
- Wang HJ et al. **Review and Prospect of Pathological Features of Corona Virus Disease**. Fa Yi Xue Za Zhi. 2020 Feb;36(1):16-20
- Wichmann D et al **Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study**. Ann Intern Med. 2020;Epub ahead of print.
- Wang Z, et al. **scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells**. Cells. 2020 Apr 9;9(4).
- Xu-Yao XH et al. **A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies**. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020 Mar 15;49(0):E009.
- Xu X et al **Pathological changes of the spleen in ten patients with new coronavirus infection by minimally invasive autopsies**. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020 Apr 27;49(0):E014.
- Yan L et al. **A autopsy Report with Clinical Pathological Correlation**. Arch Pathol Lab Med. 2020 May 18.

## **PREMESSA**

Gran parte delle indagini autoptiche analizzate erano correlate di dati clinici, di laboratorio, radiologici e di trattamento. Le scansioni tomografiche del torace hanno mostrato ombre irregolari bilaterali o opacità a “vetro smerigliato” nei polmoni di tutti i pazienti; le scansioni eseguite post mortem riportavano a livello polmonare un'infiltrazione reticolare con un forte consolidamento bilaterale.

Durante il ricovero la maggior parte dei pazienti ha ricevuto terapie antivirali differenti, molti anche terapia antibatterica associata a glucocorticoidi. Sono stati trasferiti in terapia intensiva per complicanze da distress respiratorio acuto, aritmia, shock. Hanno ricevuto ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva e/o invasiva (ossigenazione extracorporea). Mediamente il tempo dal primo sintomo alla dispnea è stato di 5,0 giorni, al ricovero in ospedale di 7,0 giorni e all'ARDS di 8,0 giorni

La maggior parte dei deceduti presentava una o più comorbidità (ipertensione, obesità, malattie cardiovascolari, diabete mellito). E' riportata una predominanza complessiva di maschi (circa 80%) e pazienti con *gruppo sanguigno A* (circa 65%), presumibilmente correlabile ad una soglia di tolleranza inferiore per COVID-19. Tutti i campioni osservati in microscopia ottica e/o attraverso reazioni immunoistochimiche specifiche (CD45, CD68, CD61, TTF1, p4, Ki67) ed in microscopia elettronica a trasmissione (TEM) erano PCR (Polymerase chain reaction) positivi per l'RNA-2019-nCoV. I virioni di 82 nm con spike di 13 nm.

*Infine dalle indagini autoptiche si ricava una importante informazione indiretta: Journal of American Medical Association (22 aprile) analizzando i dati di 12 grandi ospedali di New York nel mese di marzo, riferisce che su 320 pazienti sottoposti a ventilazione, 282 sono deceduti. Quindi solo una persona su nove è sopravvissuta alla ventilazione meccanica. Uno studio nel Regno Unito riferisce che a Londra solo un terzo dei pazienti COVID-19 nonostante il supporto della ventilazione meccanica è sopravvissuto.*

## APPARATO RESPIRATORIO

### ISPEZIONE :

I polmoni presentano aree *iperemiche /emorragiche* ( spotty”) alternate a zone francamente *rosacee*. Riduzione del volume alveolare (come segnalato da indagini strumentali U-HRCT) associato a focolai embolici . Frequente è il riscontro di una broncopolmonite sovrapposta. [1]

Referto Wichmann (University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germania) segnala che in alcune autopsie i polmoni si presentavano “ *congestionati e pesanti... Mentre il peso polmonare standard alla morte è in media 840 g per gli uomini e 639 g per le donne, i pazienti COVID-19 avevano un peso polmonare medio di 1,988 g. Un deceduto di 85 anni aveva un peso polmonare più di quattro volte superiore alla media maschile pari a 3.420 g*”.

### BRONCHI/TRACHEA

Mucosa tracheo bronchiale integra, l’ epitelio a tratti presenta figure di *esfoliazione* (Lukassen S 2020) con presenza intracellulare di *particelle di coronavirus* evidenziabili in microscopia elettronica a trasmissione (TEM) a localizzazione prevalente nelle *cellule ciliate*

Aumento delle secrezioni mucose nelle vie aeree superiori associate spesso a *mucosite neutrofila* della trachea. (osservazioni di A. Borczuk, Weill Cornell Medical Center [2])

### SACCO ALVEOLARE

Nelle diverse autopsie i quadri alveolari descritti vanno dalle fasi proliferative a quelle fibrotiche.

Aspetto *enfisematoso* con epitelio a tratti *desquamante*. *Proteinosi*

Danno alveolare diffuso di tipo essudativo associato ad una congestione capillare massiccia spesso accompagnata da microtrombi nonostante in alcuni casi sia stato praticato trattamento anticoagulante (Menter T 2020). Alveoli dilatati a tratti collassati . Un dato interessante è dato dalla presenza di megacariociti CD61 + che, probabilmente, rappresentano megacariociti polmonari residenti, con ipercromasia nucleare, localizzati all'interno dei capillari alveolari.

#### a1. Pneumociti di tipo I

Atrofici, presentano positività immuncitochimica all’ *antigene 2019-nCoV*

#### a2. Pneumociti di tipo II

Proliferanti e secretori , presenza di *particelle di coronavirus* evidenziabili in TEM [3]  
effetto citopatico con nuclei allargati, con nucleoli “luminosi” (eosinofili) citoplasma granulare.

#### a3. Note di metaplasia squamosa

#### b. Essudati

Immunoistochimicamente simili a quelli descritti nella sindrome da stress respiratorio acuto .

#### c- Membrana ialina

Sono presenti membrane ialine sparse coerenti con il danno alveolare diffuso fibrinoso. Di aspetto gelatinoso, ricoprono l’epitelio e mostrano spessori differenti nei diversi settori del sacco alveolare [4]

#### d- Macrofagi

Macrofagi infiltranti *CD-68* e *CD-13*

Positività immuncitochimica all’ *antigene 2019-nCoV*

Emofagocitosi; Presenza da diverse a numerose di cellule giganti multinucleate Langhans-like [5]

- e- **Linfociti**  
Presenza di linfociti T CD45 positivi
- d- **Eosinofili**  
pochi
- e- **Neutrofili**  
organizzati in NET (Neutrophil Extracellular Traps) [6]  
*particelle di coronavirus* evidenziabili in TEM (Sims AC 2020)

#### SETTO ALVEOLARE

- a. **Matrice extracellulare**  
Fibrosi interstiziale diffusa. Presenza di plasmacellule [7]
- b. **Rete vascolare**  
Note di emorragie peri-alveolari  
Rami congesti, edematosi a tratti dilatati e /o disseminati da frequenti trombi .  
Presenzadi megacariociti CD-61 positivi
- c. **Microcircolo**  
Microangiopatia trombotica generalizzata  
  
Dilatazione abnorme del microcircolo (stimata + 20volte)  
Proliferazione massiva dell'endotelio (gemme endoteliali)  
Ampia infiltrazione di neutrofili nei capillari polmonari, con capillarite acuta associata a deposizione di fibrina e stravasamento nello spazio alveolare. (osservazioni di A. Borczuk, Weill Cornell Medical Center).  
Frequenti microtrombi ialini [8]  
Presenza di rolling linfo-monocitaria [9]

*Conclusioni: Il quadro ricorrente comune a tutte le autopsie è quello di un danno alveolare diffuso, accompagnato da trombosi dei piccoli vasi associata ad una significativa emorragia . Un ulteriore rilievo è, in molti casi, una microangiopatia trombotica che coinvolge i polmoni. Una osservazione ricorrente è anche la sporadica segnalazione di infezioni secondarie. Sebbene la maggior parte dei pazienti abbia ricevuto una terapia antibiotica, l'assenza di infezione batterica o fungina suggerisce che questa non era la principale causa di morte*

#### RETE VASCOLARE

Trombosi venosa profonda in oltre la metà dei pazienti in cui la tromboembolia venosa non era sospettata prima del decesso (casistica di Wichmann D 2020)

#### RETE LINFATICA

Linfoadenopatia mediastinica con linfonodi ovali ad asse corto

-**Linfonodi sentinella**, ilari e sottoscapolari

presentano necrosi diffusa (LX 2020) ed aree di apoptosi rilevate attraverso TUNEL (deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end label)

-**Milza**

La polpa bianca è parzialmente atrofizzata, i *follicoli linfoidi* sono diminuiti con una alterazione significativa del loro rapporto o del tutto assenti.

I linfociti T e B della milza in tutti i casi sono diminuiti in maniera variabile.

Le *cellule B CD20 (+)* tendono ad accumularsi nella guaina linfoide attorno all'arteria splenica.

Il numero di *cellule NK* non cambia in modo significativo

Presenza di *necrosi* diffusa e *apoptosi* linfocitaria rilevata attraverso TUNEL e reazione FAS  
Presenza dei macrofagi CD68 CD169 (entrambi ACE+ ) positivi per nucleoproteina SARS-CoV-2 e FAS protein.

E' descritta anche una maggiore infiltrazione di *neutrofili* e occasionalmente di *plasmacellule*; attivazione *macrofagica* e figure di *emofagocitosi* con *particelle di coronavirus* evidenziate in TEM.

Ciò suggerisce che durante l'infezione SARS-CoV-2. i macrofagi CD169+ potrebbero contribuire alla diffusione virale, all'eccessiva infiammazione e alla morte delle cellule linfocitarie ed alla marcata linfoenia[10]

## **APPARATO DIGERENTE**

### **ESOFAGO**

Assenza di lesioni mucosali significative (endoscopia +Ematossilina Eosina)

Infiltrato occasionale di linfociti confinato alla *regione epiteliale squamosa*

Rilevamento (immunofluorescenza ) di ACE2 nelle *cellule ciliate* della componente ghiandolare

### **STOMACO**

Assenza di lesioni mucosali significative (endoscopia +Ematossilina-Eosina)

Rilevamento (immunofluorescenza) di ACE2 e della *proteina virocapsidica* nelle cellule principali delle *ghiandole gastriche*

Presenza nella *lamina propria* di numerose plasmacellule e di *linfociti infiltranti* associati ad aree di edema interstiziale

### **DUODENO**

Assenza di lesioni mucosali significative (endoscopia + Ematossina-Eosina)

Rilevamento (immunofluorescenza) di ACE2 e della *proteina virocapsidica* nelle *ghiandole di Brunner*

Presenza nella lamina propria di numerose plasmacellule e di linfociti infiltranti associati ad aree di edema interstiziale

### **RETTO**

Assenza di lesioni mucosali significative (endoscopia + EE)

Rilevamento (immunofluorescenza) di ACE2 e della *proteina virocapsidica* nelle *cripte di Lieberkun*

Presenza nella lamina propria di numerosi plasmacellule e linfociti infiltranti associati ad aree di edema interstiziale [11]

### **PANCREAS**

Sia le popolazioni cellulari del compartimento esocrino che quello endocrino esprimono l'ACE2 con una intensità simile a quella misurabile a livello polmonare. Il 3% dei pazienti COVID- 19 lievi e il 15% con una sintomatologia "importante" presentano danni della funzione pancreatica che vanno da un alterato controllo della glicemia ad una pancreatite necrotizzante (Liu F 2020)

### **FEGATO**

Ingrossato con infiltrazione cellulare infiammatoria (Liu C ; Xu L 2020)

Dilatazione sinusoidale con infiltrati linfocitari

La steatosi microvescicolare (iatrogena ?) con lieve infiammazione

Necrosi epatica multifocale

Costante risalita del diaframma correlata ad epatomegalia [12]

## **CARDIOVASCOLARE**

Il cuore appare ingrandito, marcata ipertrofia ventricolo sinistro (South AM 2020)

Quando segnalata la dilatazione del ventricolo destro era spesso associata ad un elevato BNP (peptide natriuretico cerebrale)

-Pericardio: Idropericardio diffuso . Pleure ispessite

-Miocardio : Necrosi cardiomiociti con infiltrati linfocitari T CD4+ (diagnosi: miocardite, secondo i criteri di Dallas) . In alternativa poichè i linfociti erano adiacenti, ma non circostanti potrebbero indicare una

manifestazione precoce di una miocardite virale in assenza di un significativo infiltrato infiammatorio linfocitario .

I periciti del miocardio esprimono alta positività immunoistochimica per *ACE2* e flogosi diffusa, se infetti potrebbero necrotizzarsi.

-Endocardio: infiammazione diffusa

-Microcircolo coronario: aspetto ischemico,

Frequente la segnalazione di amiloide senile [13]

## **ENDOTELIO**

Vacuolizzazione delle cellule endoteliali e parziale “denudazione” dell'endotelio (per distacco membrana basale) con concomitante deposizione di fibrina. Disorganizzazione del lining endoteliale, formazione di spazi vuoti tra le cellule endoteliali occupati occasionalmente da leucociti e piastrine. L'infiammazione subendoteliale è sostenuta da piccoli linfociti.[14]

Nello studio Ackerman (Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. NEJM 21 may 2020) in 7 deceduti sono descritte *lesioni endoteliali* associate alla presenza di *virus intracellulare* e ad una *trombosi diffusa con microangiopatia*. I microtrombi alveolari capillari erano 9 volte più frequenti nei pazienti con Covid-19 rispetto a quelli documentati precedentemente e deceduti a seguito influenza A (A [H1N1]) - un ceppo associato con le pandemie influenzali del 1918 e del 2009. (P <0,001). Nei polmoni di pazienti con Covid-19, la quantità di crescita di nuovi vasi si realizza un meccanismo di *angiogenesi intussuscettiva* (no sprouting) più elevata di quella che si realizza di norma nei polmoni di pazienti con influenza (P <0,001).

## **APPARATO URINARIO**

### **RENE/NEFRONE**

#### **-GLOMERULO**

Ialinosi delle arteriole afferenti con sporadiche aggregazioni ed ostruzioni lungo il gomito capillare .Presenza di aggregazione ed ostruzione eritrocitaria diffusa lungo i capillari peritubolari. Assenza di frammentazione eritrocitaria o piastrinica e/o trombi di fibrina. In **11 pazienti ipertesi** la ialinosi si presentava più estesa e pronunciata con accumulo di plasma nello spazio di Bowman. La colorazione *CD235a* (specifica per glicoforina A eritrocitaria) ha confermato che l'ostruzione microvascolare era composta prevalentemente da eritrociti. La colorazione della sezione seriale per *CD61* (marker piastrinico) ha mostrato una colorazione minima nello stesso campo, escludendo una attivazione piastrinica.

#### **-MEMBRANA DI FILTRAZIONE**

In 2 su 3 pazienti diabetici, i cambiamenti ultrastrutturali caratteristici della nefropatia diabetica erano rilevabili in TEM , compreso un aumento dello spessore della membrana basale glomerulare (lamina rara interna)

#### **-PODOCITI**

In parte vacuolizzati e tendenza a deaderire dalla lamina basale. Presenza in TEM di particelle virali (diametro compreso tra 65 e 135nm, lunghezza media delle spike 25nm )

#### **-MESANGIO**

Reattivo con quadri suggestivi di rimodellamento (“rappresaglia mesangiale”), tendenza a legare IgA

#### **-TUBULO PROSSIMALE**

Dilatazione del lume tubulare, perdita parziale dei microvilli dell'orletto a spazzola e della positività . per *ACE2* nella porzione apicale. Le cellule riassorbenti presentano vacuoli di dimensioni variabili, sporadiche necrosi. Sono costantemente positive al *CD147*. A tratti, netto distacco e separazione dell' epitelio tubulare dalla membrana basale (riferito in 4 casi). Note di pielonefrite con focolai multipli di batteri e calchi polimorfonucleari diffusi nel lume dei tubuli con infiltrato infiammatorio reattivo quadro in sintonia con

analoga flogosi polmonare (riferito in 2 casi) .Presenza in TEM di particelle virali (diametro da 65 a135nm, spike 25nm ).

#### **-TUBULO DISTALE e COLLETTORE**

I tubuli distali e il collettore hanno mostrato “swelling” cellulare (rigonfiamento) occasionale associato ad una espansione edematosa dello spazio interstiziale senza una significativa infiammazione. Al contrario presenza di infiltrati linfocitari in aree di fibrosi aspecifica, sottoglomerulari. Presenza in TEM di particelle virali (diametro da 65 a135nm, spike 25nm )

#### **-ENDOTELIO RENALE**

Rilevato attraverso la colorazione *CD31* per le cellule endoteliali presenta “swelling” e degenerazione schiumosa (in 5 dei pazienti anziani e con importanti storie di ipertensione e diabete ) In 3 casi, sono state identificate alcune aree con trombi frammiste associate a gravi lesioni dell'endotelio . Presenza in TEM di particelle virali (diametro da 65 a135nm, spike 25nm ) [15]

#### **RIPRODUTTIVO MASCHILE**

##### **TESTICOLO**

L'attività *ACE2* è altamente espressa sia a livello dei tubuli seminiferi (Spermatogoni-Cellule di Sertoli) che a livello del tessuto intertubulare Leydighiano. La Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) indica come la GO Gene Ontology (GO) le categorie di geni associate alla riproduzione virale è attiva negli spermatogoni *ACE2* positivi mentre tende progressivamente a diminuire durante la spermatogenesi .Inoltre l'immunità correlata ai geni GO *ACE2* correlata è significativa sia nelle cellule di Sertoli che nelle Leydigh. [16] (Chen F 2020)

##### **RIPRODUTTIVO FEMMINILE**

Al momento mancano evidenze di una localizzazione del COVID-1. Tuttavia è utile ricordare che *ACE2* è ampiamente espresso nelle ovaie, nell'utero, nella vagina e nella placenta. (Jing F 2020).

#### **PASSAGGIO TRANS PLACENTARE e GRAVIDANZA**

Viene riportato il primo rapporto di morte materna con infezione COVID-19 confermata [17].

*La lettura e la metanalisi dei risultati disponibili è in elaborazione. Un report definitivo sarà disponibile nell'aggiornamento del 15 giugno dopo aver visionato i risultati del webinar “COVID-19 and pregnancy Symposium” del 6 giugno nell'ambito della Prenatal Conference di Philadelphia (4-6) prenataldiagnosis@gmail.com*

#### **SISTEMA NERVOSO**

Le osservazioni istologiche disponibili sono frammentarie e descrivono un danno strutturale ai neuroni e alla rete endoteliale che si attuerebbe attraverso una apoptosi indotta dalla tempesta citochinica ed in particolare dall'azione combinata di TNF-alfa ed IL-1 e IL-6. [18]

#### **IN SINTESI:**

##### **Le lesioni significative :**

- Infiammazione essudativa alveolare
- Infiammazione interstiziale,
- Proliferazione dell'epitelio
- Formazione di una membrana ialina.
- Disfunzione endoteliale
- Vasculite
- Trombosi intravascolare

Da una prima valutazione le osservazioni istologiche suggeriscono come il COVID-19- si localizza anche e soprattutto in organi diversi dal albero respiratorio ed in particolare, in quei distretti tissutali con alta espressione di *ACE2* e l'enzima di conversione dell'angiotensina come possibili recettori cellulari per COVID-19. Come questo “nuovo” coronavirus diffonda agli organi extrapolmonari rimane un enigma. È stata descritta una variazione genomica della SARS-CoV-2 circolante con una differente virulenza che necessita di ulteriori approfondimenti.

## Significato e considerazioni sui singoli reperti

### [1] ISPEZIONE

L'ispezione è da correlare, quando disponibili, a precedenti ECO, TAC, NMR. In particolare la U-HRCT (ultra-high-resolution CT) può evidenziare i bronchioli terminali fino ai lobuli secondari di Reid e segnalare eventuali anomalie dimensionali presenti.

### [2] TRATTO TRACHEOBRONCHIALE

Sono stati descritti i livelli di espressione di *ACE2* e *TMPRSS2* nelle cellule derivate da rami bronchiali sottosegmentali ottenuti per *sequenziamento nucleare dell'RNA* per singola cellula. *ACE2* è prevalentemente espresso in un sottotipo cellulare, "cellula secretoria transitoria", che mostra una maggiore vulnerabilità per l'infezione da COVID-19. (Lukassen S.2020) come ulteriormente convalidato da modelli in vitro su cellule ciliate umane (Sims AC .2005)

### [3] PNEUMOCITI

La sofferenza marcata dei *pneumociti di tipo-1* e l'alterato rilascio e produzione di fattori surfattanti da parte dei *pneumociti tipo-2* suggerisce una profonda interferenza nello scambio ematosico.

### [4] MEMBRANA IALINA

La *membrana ialina* interferisce drammaticamente con i meccanismi che regolano lo scambio ematosico. Sul suo possibile ruolo e come potenziale target terapeutico **vedi sinossi in appendice**

### [5] SISTEMA MACROFAGICO M1/M2

I dati immunistochemici suggeriscono una rottura dell'equilibrio M1/M2 con la polarizzazione degli M1 ad attività proflogena nei confronti degli M2. La polarizzazione dei macrofagi è sempre più riconosciuta come un importante fattore patogenetico nelle malattie infiammatorie. I macrofagi M1 proinfiammatori promuovono le risposte T helper (Th) 1 e macrofagi M2 d'azione antiflogistica promuovono le risposte Th2. CD68 e CD163 sono utilizzati per identificare i macrofagi nelle sezioni tissutali. Tuttavia, la caratterizzazione dei macrofagi polarizzati in situ può essere evidenziata dall'analisi dei fattori di trascrizione, pSTAT1 e RBP-J per gli M1 e CMAF per gli M2. Nel COVID-19 è stato descritto un sottogruppo di M1 con geni attivati per la riparazione dei tessuti che inducono fibrosi e suggerendo che la patogenicità dei macrofagi infiltranti potrebbe estendersi oltre la promozione dell'infiammazione acuta e promuovere le complicanze fibrotiche osservate in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica flogistica [ IL-6, IL-7, fattore di necrosi tumorale (TNF), chemochine infiammatorie tra cui il ligando 2 di CC-chemochina (CCL2), il CCL3 e il ligando di chemochina CXC 10 (CXCL10), nonché della forma solubile della catena  $\alpha$  del recettore IL-2.]. Attivazione del sistema "monocito- macrofago" con progressiva trasformazione (resting, primed, activated, full activated) che culmina nella formazione di *cellule giganti* (Langhans like).

### [6] NET (Neutrophil Extracellular Trap)

Centrale ed insospettabile il ruolo dei neutrofili che si organizzano in NETS. Vedi sinossi in appendice e Scenario relativo

### [7] FIBROSI INTERSTIZIALE

Il tessuto fibrotico interstiziale è assimilabile ad un biocomposito (PAS-ALCIAN positivo) formato da una miscela di proteoglicani e glicoproteine in cui sono dispersi ibridi di collageni ( I, III, VI) tipici dello stato flogistico. La fibrina è in gran parte responsabile delle lesioni polmonari e dell'ipossemia. Il *plasminogeno* è un regolatore chiave della degradazione della fibrina, attivo nella guarigione delle ferite e nella risoluzione delle infezioni. In una corte di 13 pazienti l'inalazione per nebulizzazione di *plasminogeno liofilizzato* ha dimostrato essere efficace nel trattamento delle lesioni polmonari e nella gestione del 'ipossemia da COVID-

19. (Per gli interessati: Yuanyuan Wu et al. *Plasminogen Improves Lung Lesions and Hypoxemia in Patients With COVID-19* QJM 2020 Apr 10; hcaa121. PMID: 32275753 )

#### [8] ALVEOLITE

Proteine, fluidi, globuli bianchi e detriti del tessuto polmonare distrutto si accumulano a livello alveolare determinando l'ispessimento della parete. L'insieme di queste modificazioni è in grado di determinare un significativo calo della pressione intra-alveolare indispensabile per un corretto scambio ematosico. Le note diffuse di angiogenesi riparativa abortita (ferma allo stadio gemma solida) ed un neo endotelio presumibilmente già in disfunzione stimolano importanti riflessioni cliniche

#### [9] ROLLING

Il "rolling" linfomonocitario suggerisce una *peripolesi attiva* (migrazione di cellule dal sangue al parenchima alveolare) attraverso un endotelio nettamente in disfunzione.

*Le considerazioni [da 1 a 9] delineano il quadro complessivo di una polmonite interstiziale acuta associata a coinvolgimento microvascolare con deposizione di fibrina intra- ed extravascolare, con intrappolamento intravascolare di neutrofili e, frequenti microtrombi arteriosi. I risultati della tomografia correlano con una progressione da moderata a grave degli infiltrati polmonari. L'allargamento dei vasi polmonari è stato osservato nelle aree in cui tendono a svilupparsi nuovi infiltrati polmonari nella scansione TC di follow-up ( considerato come segnale radiologico predittivo precoce di danno polmonare).*

#### [10] RETE LINFATICA

I cambiamenti strutturali a carico della milza non sono correlati all'uso di *corticosteroidi a basso dosaggio* ma sono presumibilmente da considerare come una conseguenza dell'azione diretta del virus e delle reazioni indotte dal sistema immunitario. I *macrofagi CD169 +* potrebbero contribuire alla diffusione virale, all'eccessiva infiammazione e alla morte delle cellule linfocitarie ed alla marcata lifopenia (Matthew D Park *Macrophages: A Trojan Horse in COVID-19?* *Nat Rev Immunol* . 2020 Apr 17;1.)

#### [11] DIGERENTE

Il ruolo strategico dell'apparato digerente nella gestione dei pazienti COVID-19 è desumibile consultando la sezione FECl

#### [12] FEGATO

Il danno epatico ha maggiori probabilità di essere causato da reazioni avverse ai farmaci e da una infiammazione sistemica in pazienti gravi sottoposti a trattamento medico. Pertanto, il monitoraggio e la valutazione della funzionalità epatica devono essere intensificati durante il trattamento di tali pazienti.

#### [13] CARDIOVASCOLARE

Numerosi studi hanno mostrato un aumento dei biomarcatori cardiaci, principalmente troponine cardiache I e T nei pazienti infetti, specialmente quelli con patologie gravi. La miocardite è descritta come un'altra causa di morbilità tra i pazienti con COVID-19 e danno cardiaco acuto misurati attraverso troponine ad alta sensibilità elevata al momento del ricovero o durante il ricovero.

Si ritiene che COVID-19 possa avere un effetto sia diretto che indiretto sul sistema cardiovascolare; tuttavia, il meccanismo principale del coinvolgimento cardiovascolare sottostante è ancora incerto. Di particolare interesse è il ruolo dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina, che è ben noto per i suoi effetti cardiovascolari ed è anche considerato importante nella patogenesi di COVID-19 I meccanismi esatti di come SARS-CoV-2 può causare lesioni miocardiche non sono chiaramente compresi. I meccanismi proposti di danno miocardico sono danni diretti ai cardiomiociti, infiammazione sistemica, fibrosi interstiziale

miocardica, risposta immunitaria mediata da interferone, risposta esagerata di citochine da parte delle cellule T di supporto di tipo 1 e 2, oltre alla destabilizzazione della placca coronarica e ipossia

#### [14] ENDOTELIO

Lo studio Ackeman ha confrontato le autopsie di sette pazienti covid-19 con i dati ricavati da 7 autopsie di deceduti per polmonite causata dal sottotipo H1N1 del virus dell'influenza A (A [H1N1]) - un ceppo associato con le pandemie influenzali del 1918 e del 2009. Lo studio riporta i risultati di una analisi dell'espressione genica correlata all'infiammazione che esaminava 249 geni utilizzando un nCounter Inflammation Panel (Tecnologie NanoString) ha rivelato somiglianze e differenze tra i campioni nel gruppo Covid-19 e quelli nel gruppo influenzale. Un totale di 79 geni correlati all'infiammazione erano regolati in modo differenziato solo in campioni di pazienti con Covid-19, mentre 2 geni erano regolati con modalità differenti nei pazienti con influenza. Viene proposto un modello di espressione condiviso per 7 geni.

La centralità dell'endotelio è sufficientemente definita da questa miscellanea (Varga Z. 2020)

Paziente trapiantato renale di 71 anni, con malattia coronarica e ipertensione arteriosa. Le sue condizioni sono peggiorate in seguito alla diagnosi di COVID-19 e ha richiesto la ventilazione meccanica. Il paziente è deceduto l'8 giorno. **L'analisi post mortem del rene trapiantato ha in TEM strutture di inclusione virale nelle cellule endoteliali**. Inoltre: presenza di cellule infiammatorie associate all'endotelio, evidenze di corpi apoptotici, nel cuore, nell'intestino tenue e nei polmoni insieme ad accumulo di cellule mononucleate è quadri di congestione vascolare.

Donna di 60 anni con disfunzione renale, al 16 ° giorno una ischemia mesenterica ha portato alla rimozione dell'intestino tenue necrotico. L'insufficienza circolatoria si è verificata nel quadro di una insufficienza cardiaca destra conseguente ad un infarto del miocardio con elevazione del segmento ST e l'arresto cardiaco che ha provocato la morte. L'istologia post mortem ha rivelato una **endotelite linfocitaria nei polmoni, nel cuore, nei reni e nel fegato**, nonché una necrosi epatica. A livello dell'intestino tenue presenza di endotelite dei vasi sottomucosi.

**Paziente di 69** anni, iperteso, aveva sviluppato insufficienza respiratoria a seguito di COVID-19 e necessitava di ventilazione meccanica. L'ecocardiografia mostrava una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra. Il collasso circolatorio ha indotto una ischemia mesenterica che ha comportato una resezione dell'intestino tenue. L'istologia relativa ha rivelato un'endotelite prominente dei vasi sottomucosi e dei corpi apoptotici .Il paziente è sopravvissuto. Alcune considerazioni:

L'endotelio vascolare è un organo paracrino, endocrino e autocrino attivo indispensabile nella regolazione del tono vascolare e per il mantenimento dell'omeostasi vascolare. La *disfunzione endoteliale* sposta l'equilibrio vascolare verso una maggiore vasocostrizione con *ischemia, infiammazione, edema tissutale associato* e tendenza alla coagulazione. La presenza di elementi virali all'interno delle cellule endoteliali e l'accumulo di cellule infiammatorie, associata ad apoptosi suggerisce che l'infezione da SARS-CoV-2 facilita l'induzione dell'*endotelite* in diversi organi insieme alle inevitabili conseguenze cliniche. (Varga Z. 2020).

*Questa ipotesi fornisce un razionale per le terapie finalizzate alla stabilizzazione dell'endotelio mentre si contrasta la replicazione virale, in particolare con farmaci anti-infiammatori anti-citochine, ACE-inibitori e statine. Questa strategia potrebbe essere particolarmente rilevante per i pazienti "fragili" con disfunzione endoteliale preesistente, associata a fumo, ipertensione, diabete, obesità e malattie cardiovascolari accertate.*

#### [15] URINARIO

Le osservazioni sono in gran parte desunte da uno studio condotto su **26 pazienti** (Hua Su 2020) deceduti per insufficienza respiratoria a causa di COVID-19. È interessante notare che i principali partner di *CD147*, le *ciclofiline*, svolgono un ruolo importante nel processo di replicazione del coronavirus e l'inibitore delle ciclofiline, la *ciclosporina*, può efficacemente sopprimere la propagazione intracellulare del virus.

Una frazione significativa dei pazienti COVID-19 mostra anomalie della funzionalità renale. Studi retrospettivi su pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 a Wuhan, in Cina, riportano un'incidenza del 3% -7% che costituisce un indicatore di prognosi sfavorevole. La causa dell'insufficienza renale in COVID-19 non è nota,

ma un meccanismo ipotizzato è l'infezione renale diretta da parte del virus causale, SARS-CoV-2. La *vacuolizzazione isometrica tubulare* osservata con microscopia ottica, correlata con vescicole a doppia membrana contenenti vacuoli osservata in microscopia elettronica, può essere un utile marker istologico per l'infezione attiva da SARS-CoV-2 in corso di biopsie renale o nei reperti autoptici. L'interessamento glomerulare in corso di COVID-19 va differenziato dalla *glomerulopatia collassante* (CG) è una variante istologica aggressiva e distinta della glomerulosclerosi focale segmentale caratterizzata da collasso del cieco glomerulare segmentario o globale con ipertrofia e iperplasia dei podociti sovrastanti. Questa condizione potrebbe essere una conseguenza della tempesta citochinica. In sintesi oltre all'effetto citopatico diretto della SARS-CoV2 sul "sistema nefrone", esiste anche l'effetto indiretto sulla immunità cellulo-mediata, la tempesta di citochine e il dialogo incrociato tra organi con possibili effetti sistemici. Questi meccanismi sono interconnessi e hanno profonde implicazioni terapeutiche che impongono la *rimozione extracorporea* di citochine infiammatorie.

#### [16] APPARATO RIPRODUTTIVO MASCHILE

JAMA Network Open. Trentotto uomini COVID-19 hanno fornito un campione di sperma per il test. I campioni di 6 uomini (16%) sono risultati positivi per il virus; quattro degli uomini erano nella fase acuta dell'infezione e due erano nella fase di recupero. I dati disponibili suggeriscono come il testicolo sia un potenziale bersaglio dell'infezione da SARS-CoV-2 con ricadute imprevedibili nella fisiopatologia della riproduzione umana. Anche il virus SARS, il "cugino" della SARS-COV-2 che condivide l'omologia genetica al 78% e nella stessa famiglia e genere, utilizza l'ACE2 per invadere le cellule in modo simile. Sorprendentemente, una serie di studi autoptici hanno indicato che la SARS provoca *orchite* caratterizzata da distruzione diffusa delle cellule germinali, pochi o nessun spermatozoo nel tubulo seminifero, membrana basale ispessita e infiltrazione dei leucociti. Tuttavia, la sequenza del virus SARS non è stata rilevata nel testicolo attraverso l'ibridazione in situ. La presenza di IgG nell'epitelio seminifero del testicolo SARS rifletteva gli effetti secondari di una risposta immunitaria drammatica. I sopravvissuti maschi di COVID-19, in particolare quelli con aspettative riproduttive, dovrebbero essere esaminati per la funzione testicolare e la funzione riproduttiva dopo il periodo di recupero. TMPRSS2 è il marker più frequentemente alterato nel carcinoma prostatico primario è di fatto è un fattore critico che consente l'infezione cellulare da coronavirus, incluso SARS-CoV-2. La modulazione della sua espressione da parte degli *steroidi sessuali* potrebbe spiegare la prevalenza maschile a contrarre infezioni gravi, contribuire alla predominanza maschile di infezioni gravi e, dato che TMPRSS2 non ha funzioni indispensabili conosciute e sono disponibili inibitori, è un possibile bersaglio interessante per la prevenzione o il trattamento delle infezioni virali respiratorie.

#### [17] APPARATO RIPRODUTTIVO FEMMINILE

Ang II, ACE2 e Ang- (1-7) regolano lo sviluppo e l'ovulazione del follicolo ovario, modulano l'angiogenesi e la degenerazione luteale e influenzano anche i cambiamenti regolari nel tessuto endometriale e nello sviluppo dell'embrione. Tenendo conto di queste attività, COVID-19 può interferire con le funzioni riproduttive femminili regolando ACE2. In assenza di evidenze sperimentali è ipotizzabile che oltre alle droplets e alla trasmissione dei contatti, esista anche la possibilità di trasmissione da madre a figlio ed attraverso pratiche sessuali.

##### Covid- 19 e gravidanza:

Questo rapporto mette in evidenza i dettagli su una gravida COVID-19 che purtroppo non è sopravvissuta. Questa donna di 27 anni (che chiamerò Vittoria) gestante di *30 settimane* è stata ricoverata con febbre, mialgia e tosse. Le indagini di laboratorio hanno mostrato *leucopenia* e *linfopenia*, nonché un aumento dei livelli di *creatinina* e *CRP*. La prima radiografia del torace (opacità a chiazze bilaterali deboli) e la TAC (alcune opacità subpleurali di vetro smerigliato associate all'ispessimento pleurico) non sembrano essere tipiche dell'infezione polmonare iniziale COVID-19, tuttavia è stato avviato il trattamento per COVID-19. Nei giorni successivi a causa di difficoltà respiratorie, Vittoria fu intubata e sottoposta a ventilazione meccanica. Il feto

alla nascita presentava un punteggio di *Apgar pari a 0* e non ha reagito al protocollo di rianimazione cardiopolmonare neonatale. Infine, a causa del peggioramento scandito dai risultati clinici e di laboratorio e dei correlati di imaging, in Vittoria è subentrata una *insufficienza multiorgano*. L'autopsia e le valutazioni istopatologiche dei polmoni hanno evidenziato una polmonite virale (effetto citopatico virale e un lieve aumento dello spessore della parete alveolare) e ARDS (membrana ialina). Inoltre, la reazione a catena della *trascrizione-polimerasi inversa (RT-PCR)* ha confermato l'infezione SARS-CoV-2 nei polmoni. A nostra conoscenza, questo è il primo rapporto di morte materna con infezione COVID-19 confermata. (Parisa Karami 2020)

## [18] SISTEMA NERVOSO

La "famiglia COV" ed il COVID-19 in particolare mostra una spiccata neuroinvasività che le consente di entrare nel sistema nervoso centrale attraverso gli assoni dei neuroni del bulbo olfattivo, posti sotto la piastra cribriiforme, che esprimono il recettore *ACE2* e raggiungere da qui il tronco cerebrale causando disfunzione e / o morte dei neuroni dei centri cardiorespiratori nel midollo. Le osservazioni epidemiologiche, primo sintomo-dispnea (5giorni), ricovero- terapia intensiva ) (8 giorni) suggeriscono che questa migrazione avvenga in circa 10-15 giorni e che l'anosmia può essere un indicatore precoce del coinvolgimento del SNC nel corso di COVID-19.

*Per molti anni si è pensato che il cervello non abbia vasi linfatici convenzionali . Tuttavia esiste un drenaggio linfatico funzionale regolato attraverso le cellule gliali " via glymphatic". Si ritiene che questo sistema possa costituire una via di ingresso diretta con una diffusione a tutta la neocorteccia responsabile dei sintomi neurologici che spaziano dalla perdita della coscienza al delirio.*

***Sebbene le manifestazioni neurologiche di COVID-19 non siano state ancora studiate in modo appropriato, è altamente probabile che i pazienti "fragili" abbiano un coinvolgimento del SNC che verrà discusso nell'aggiornamento del 15 giugno.***

## ALTRI DISTRETTI E LIQUIDI BIOLOGICI CON CUI E' POSSIBILE ENTRARE IN CONTATTO

### CUTE

Sono disponibili in letteratura osservazioni sporadiche che descrivono in pazienti COVID-19 lesioni maculo papulari eritematose fisse, asintomatiche distribuite su arti e tronco, con sensazione di bruciore sui palmi. La biopsia cutanea descrive una leggera spongiosi, vacuolazione delle cellule basali e un modesto infiltrato linfocitario perivascolare .

***Ahouach B et al. Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: are they related? Br J Dermatol.2020 Apr 30.***

### OCCHIO

COVID-19 può essere rilevato in RT-PCR "spazzolando" i fornici della palpebra inferiore per raccogliere lacrime e secrezioni congiuntivali che consentano il campionamento del virus. Il potenziale infettivo delle secrezioni oculari e del film oculare è attualmente sconosciuto, e non è chiaro come il virus si concentri nel film lacrimale possibili spiegazioni vanno dall' inoculazione diretta nei tessuti oculari di goccioline respiratorie o particelle virali veicolate in aerosol, dal rinofaringe attraverso il dotto nasolacrimale. E' stata ipotizzata anche una trasmissione ematogena attraverso il microcircolo annesso alla ghiandola lacrimale. Le manifestazioni oculari di COVID-19 segnalate sono nel complessivamente rare . Solo 9 (0,8%) su 1.099 pazienti di 552 ospedali in 30 province della Cina hanno riportato "congestione congiuntivale" . Pertanto anche se l'incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 attraverso la superficie oculare è estremamente bassa, tuttavia l'infezione ambulatoriale/nosocomiale attraverso gli occhi rimane una via potenziale di infezione. -

***Hu K et al. Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19). 2020 Apr 13. StatPearls [Internet] -Zhang X et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. Ocul Surf. 2020 Apr 11.***

## ESPETTORATO

Nelle cellule dell'espettorato di una corte di 330 pazienti asmatici COVID-19 positivi l'espressione del gene ACE2 o e della *transmembrana proteasi serina 2 (TMPRSS2)* risulta aumentata prevalentemente nei maschi, negli afroamericani e nei pazienti con diabete mellito

*Peters MC et al. COVID-19 Related Genes in Sputum Cells in Asthma: Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 29.*

## SALIVA

E' stata analizzata la saliva un una corte di 25 pazienti COVID-19 positivi, tutti i campioni sono risultati positivi per la presenza di SARS-CoV-2, con una associazione inversa tra i valori di *lattico deidrogenasi* e *proteina C*. La saliva è un potenziale marker diagnostico per rilevare la presenza di SARS-CoV-2. Tuttavia l'analisi salivare nella diagnosi di COVID-19 non deve limitarsi a un rilevamento qualitativo del virus, ma può anche fornire informazioni rilevanti sull'evoluzione clinica della malattia come riportato in due pazienti che hanno mostrato positività salivare negli stessi giorni in cui i loro tamponi faringei o respiratori hanno mostrato *conversione*.

*L et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. J Infect. 2020 Apr 14.*

## FECI

Secondo le attuali Linee guida della Repubblica popolare Cinese per la prevenzione e il controllo delle malattie dei pazienti con COVID-19, la decisione di interrompere le precauzioni basate sulla trasmissione per i pazienti ospedalizzati con COVID-19 si basa su risultati negativi test rRT-PCR per COVID-19 da almeno 2 campioni sequenziali del tratto respiratorio raccolti a distanza di  $\geq 24$  ore.<sup>8</sup> Tuttavia, in oltre il 20% dei pazienti con SARS-CoV-2, è stato osservato come il risultato del test per l'RNA virale sia rimasto positivo nelle feci, anche dopo i risultati dei test per l'RNA virale nel tratto respiratorio convertito in negativo, indicando che l'infezione virale gastrointestinale e la potenziale trasmissione fecale-orale possono durare anche dopo la clearance virale nel tratto respiratorio. Pertanto, è consigliabile che i test rRT-PCR per COVID-19 su feci siano eseguiti di routine nei pazienti con COVID-19 e che le precauzioni basate sulla trasmissione per i pazienti COVID-19 positivi ospedalizzati dovrebbero continuare se il test delle feci risultano positivi.

*Università Sun Yat-sen: Dal 1 al 14 febbraio 2020 una corte di 73 pazienti COVID-19 positivi le feci di 39 soggetti (53,42%) si sono dimostrati positive per l'RNA di COVID-19. L'età dei pazienti variava da 10 mesi a 78 anni. La positività variava da 1 a 12 giorni. Inoltre, 17 (23,29%) pazienti hanno continuato ad avere positività delle feci nonostante i tamponi risultassero negative. La presenza del RNA virale dalle feci suggerisce che i virioni infettivi localizzati presumibilmente nelle cellule gastrointestinali.*

## URINA

Nel 2003 durante l'epidemia di SARS ad Hong Kong solo nel complesso residenziale "Amoy Gardens" sono deceduti 42 persone. Le indagini sulla struttura degli edifici hanno mostrato che le condotte fognarie difettose avevano portato all'aerosol delle feci e delle urine contaminate da SARS-CoV, che avevano infettato quasi 300 persone. Questi risultati sottolineano l'importanza di utilizzare precauzioni appropriate per evitare la trasmissione del contagio attraverso le urine come evidenziato da diversi studi. In particolare in uno studio esemplare COVID-19 è stato isolato dalle urine, tipizzato ed identificato in TEM e definita la sua carica virale in *cellule vero E6* incubate con gli stessi campioni di urine RT-PCR positivi hanno dato il classico effetto citopatico da conavirus.

*-Peng L et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. J Med Virol. 2020 Apr 24.*

*-Sun J et al. Isolation of Infectious SARS-CoV-2 from Urine of a COVID-19 Patient. Emerg Microbes Infect. 2020 Apr 28:1-8.*

## LAVAGGIO BRONCO ALVEOLARE

Nei pazienti con COVID-19 (lieve) presenza di linfociti T CD8 + memory che correla con una infiltrazione monocitaria minima. Questo dato suggerisce che popolazioni preesistenti di cellule T memory residenti nel tessuto con potenziale reattività crociata contro SARS-CoV-2 possano consentire un rapido controllo della attività del virus rallentare la progressione della malattia limitando il danno epiteliale, l'infiammazione locale

e l'accumulo di macrofagi. Significativa è la presenza di CCL2 e CCL7, due importanti chemochine responsabili di reclutare monociti positivi per il recettore CC-chemochine 2 (CCR2 + )  
Sono inoltre riportati casi di 2 pazienti con sintomi clinici e sospetto di imaging per COVID elevato, ma con ripetuti tamponi faringei negativi che mostravano la presenza di coronavirus (gene ORF 1ab, il gene N e RNA specifico) nel liquido di lavaggio bronco-alveolare

*- Zhou Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. Natl Sci. Rev. 2020*

*-Tan FR et al. Bronchoalveolar lavage fluid was used to diagnose two cases of 2019-nCoV infection. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Apr 12;43(4):337-339.*

### **LIQUIDO CEFALO RACHIDIANO**

Costantemente PCR positivo nei pazienti con SARS-CoV

*-Hung E.C et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. Clin. Chem. 2003;49:2108–2109.*

*-Lau K. et al. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. Emerg. Infect. Dis. 2004;10:342.*

### **ORGANO ADIPOSO**

L'OMS considera le malattie non trasmissibili (NCD), come l'obesità, un importante fattore di rischio per contrarre una infezione da COVID-19. Uno studio condotto dal Centro nazionale di audit e ricerca del Regno Unito per terapia intensiva indica che due terzi dei pazienti in terapia intensiva (72%) erano in sovrappeso o obesi . Un rapporto su un cluster di 4103 pazienti COVID-19 di New York City ha evidenziato che le caratteristiche cliniche più importanti che hanno portato al ricovero in ospedale erano l'età (> 65 anni) e l'obesità stessa, più dell'ipertensione, del diabete o delle malattie cardiovascolari.

*-Malavazos AE et al. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 21. Finer N et al COVID-19 and obesity. Clin. Chem. 2020 Apr 27.*

*-Kannan S et al. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Feb;24(4):2006-2011.*

### **SANGUE**

#### Considerazioni ematologiche

Recenti rapporti provenienti dalla Cina e dagli Stati Uniti, che comparano le osservazioni autoptiche con quelle cliniche, confermano un aumento della coagulazione intravascolare per aumento del tempo di protrombina (circa 13.0 secondi) associata a trombosi dei piccoli vasi e infarti disseminati espressione di una microangiopatia generalizzata, Caratteristiche costanti sono anche la linfopenia ( $0,8 \times 10^9 / L$ ) e una attività lattato deidrogenasi elevata (261 U / L) Il D-dimero (un prodotto di degradazione della fibrina che indica una coagulazione iperattiva) è stato proposto come marcatore affidabile di COVID-19 grave (Zhou et al., 2020). Poiché l'immunità innata e i percorsi di coagulazione sono intrinsecamente collegati, l'attivazione macrofagica e la "tempesta citochinica" insieme al rilascio di svariati complessi molecolari associati ai patogeni unitamente alle proteine che si generano in concomitanza con il danno tessutale possono provocare il rilascio e/o l'attivazione di fattori di coagulazione responsabili di determinare una predisposizione all'ipercoagulabilità.

#### Considerazioni immunologiche

Nelle infezioni da coronavirus nella maggior parte dei pazienti, si verifica in genere una malattia respiratoria virale autolimitante di una settimana, che termina con lo sviluppo dell'immunità antivirale delle cellule T e degli anticorpi neutralizzanti. In COVID livelli di anticorpi specifici del virus di tipo IgM, IgA e IgG sono importanti per definire e prevedere l'immunità raggiunta dalla popolazione escludendo la possibilità di una cross-reattività con altri coronavirus. Va stressato il concetto che molti aspetti immunitari descritti nei pazienti gravi sono unici e specifici di COVID-19 e sono stati raramente osservati in altre infezioni virali respiratorie, come ad esempio l'eosinopenia grave e la linfopenia che provocano un difetto nell'immunità antivirale e immunitaria. Allo stesso tempo, una tempesta di citochine inizia con un'attivazione estesa delle

cellule che secernono citochine attraverso meccanismi immunitari innati e adattativi che contribuiscono entrambi ad una prognosi sfavorevole

Uno studio di confronto (conteggio leucocitario) ha dimostrato che la leucopenia, la linfocitopenia e la citopenia eosinofila sono più comuni nei pazienti con COVID-19 rispetto ai pazienti non con COVID-19 ma che presentano una differente polmonite virale.

*Li YX et al. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2020 Mar 1;59(0):E003.*

## SINOSI INTEGRATIVE

*Correlazioni tra le osservazioni microscopiche e valutazioni cliniche/terapeutiche riscontrabili in letteratura.*

### #1. E' possibile didatticamente stadiare l'infezione da COVID-19

*-Guan WJ et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England journal of medicine.*

*-Shi Y et al COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020 May;27(5):1451-1454.*

*-Luers JC et al. Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 19 (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020 May 1.*

Sono identificabili almeno tre fasi (stadi) che correlano con le osservazioni cliniche riportate in alcuni lavori. STADIO 1 un periodo di incubazione *asintomatica* con o senza virus rilevabile; sono i Pazienti meno gestibili, diffondono il virus inconsapevolmente un po' meno nei bambini e negli adolescenti STADIO 2 Periodo *sintomatico* non grave con presenza di virus; di questi circa il 15 % passa allo stadio 3 (esperienza Wuhan). Non è noto cosa determini il passaggio allo stadio successivo STADIO 3 Stadio *sintomatico respiratorio grave* con elevata carica virale. Il COVID-19 ha uno spiccato tropismo per la mucosa nasale, grazie alla co-espressione di ACE2 e TMPRSS2. In particolare interagisce con i geni coinvolti nell'immunità innata, svolgendo pertanto un ruolo centrale nelle fasi iniziali, e nella dinamica della diffusione e della clearance. (per una definizione del tropismo molecolare è utile consultare anche [www.covid19cellatlas.org](http://www.covid19cellatlas.org).) Poiché la trasmissione virale primaria avviene attraverso goccioline carrier, essendo il COVID un virus "avvolto", il suo rilascio non richiede lisi cellulare, pertanto, potrebbe in una fase presintomatica, sfruttare le vie secretorie esistenti nelle cellule della mucosa nasale (pinocitosi) e diffondere fino ai centri del sistema nervoso preposti alla decodifica degli odori e integrarsi nei rami nervosi che controllano la meccanica ventilatoria polmonare. Queste osservazioni hanno importanti implicazioni traslazionali. Poiché il trasporto nasale è una caratteristica chiave della trasmissione, i farmaci / vaccini somministrati per via intranasale potrebbero essere altamente efficaci nel limitare la diffusione dell'infezione. *Il test UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) basato su una valutazione sistemica dell'olfatto può aiutare a identificare i pazienti COVID-19 pauci-sintomatici che necessitano di un trattamento precoce o quarantena.* Due terzi dei pazienti europei COVID-19 presentano disfunzione olfattiva e gustativa e suggeriscono l'importanza nella diagnosi precoce.

*Luers JC et al. Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 19 (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020 May 1.*

### #-2. Che fare nei pazienti degli Stadi 1 e 2

*-Wang D et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Jama*

In questi pazienti bisognerebbe tentare di sviluppare la risposta *immune adattativa* (risposta immunitaria protettiva endogena) finalizzata a eliminare il virus e impedire la progressione nello stadio 3. Questa entra automaticamente in funzione se il paziente è in buona salute e con *background genetico adeguato* (ad esempio HLA). E' teoricamente possibile stimolare/attivare l'attività antivirale spontanea del paziente con (*anticorpi da pazienti "guariti" o IFN $\alpha$  pegolato.*). Tuttavia, quando una risposta immunitaria protettiva è compromessa, il virus si propagherà indipendentemente dalla protezione genetica attivando meccanismi epigenetici dell'ospite stesso che faciliteranno i meccanismi di fusione e di propagazione intracellulari che porteranno a un deterioramento funzionale prima e strutturale dopo nei tessuti con alta espressione di ACE2. I livelli di espressione dell' ACE2 suggeriscono che il COVID-19 può infettare altri tessuti oltre ai polmoni e infettare ugualmente persone con sessi, età e razze differenti. Le diverse risposte immunitarie dell'ospite all'infezione da COVID-19 possono parzialmente spiegare perché uomini e donne, giovani e anziani infettati da questo virus abbiano una marcata severità della malattia.

### #-3. Che fare nei pazienti "dimessi" e negli "asintomatici"

-Q. Ruan et al, Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*

-Zhou J et al. *Observation and analysis of 26 cases of asymptomatic SARS-COV2 infection. J Infect. 2020 Apr 3.*

-Wan R et al *Evidence from two cases of asymptomatic infection with SARS-CoV-2: Are 14 days of isolation sufficient? Int J Infect Dis. 2020 Apr 3;95:174-175.*

Pazienti dello *stadio 3* (teoricamente "guariti") dopo la dimissione, alcuni pazienti possono rimanere e ritornare ad una condizione sierologia di positività e a riesprimere nuovamente lo stato flogistico polmonare. Analogamente i pazienti dello *stadio 2 non grave* devono essere attentamente monitorati attraverso tamponi integrati da una funzionalità dei compartimenti linfocitari T / B. Considerazioni: Una risposta immunitaria che neutralizzi l'azione di XCOVID-19 può essere difficile da indurre e stabilizzare almeno in alcuni pazienti e che potenziali vaccini potrebbero non funzionare in questi individui. Questi scenari dovrebbero essere considerati nel determinare le strategie di sviluppo di un proto-vaccino. Inoltre, è bene ricordare che esistono un incredibile varianti della famiglia dei coronavirus. E questo è una ulteriore complicazione per la costruzione di un vaccino ad alta specificità ed efficacia diretti contro COVID-19. I portatori di COVID-19 asintomatici possono diffondere il virus prima che il tampone risulti positivo rimarcando l'importanza della quarantena durante l'epidemia. L'esplosione della pandemia molto probabilmente è stata causata da portatori asintomatici non riconosciuti nella popolazione che nelle statistiche cinesi presentavano circa 18 % del totale. Diverse segnalazioni sottolineano come soggetti asintomatici dopo 14 giorni di isolamento, possono ancora trasportare COVID-19 con un significativo rischio di trasmissione, presentando una nuova sfida per la gestione dell'isolamento domestico.

### #4. Esiste una disposizione genetica a contrarre una infezione da COVID-19 ?

*-Dutta M et al . Polymorphism of HLA class I and class II alleles in influenza A(H1N1)pdm09 virus infected population of Assam, Northeast India. J Med Virol. 2018;90:854–60*

*-Schurz H et al. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. Hum Genomics. 2019 Jan 8;13(1):2.*

*-Sharma G et al. Sex Differences in Mortality from COVID-19 Pandemic: Are Men Vulnerable and Women Protected? JACC Case Rep. 2020 May 4.*

Il complesso maggiore di istocompatibilità (Major Histocompatibility Complex (MHC) è un gruppo di 30 geni localizzati sul braccio corto del cromosoma 6 che codificano per proteine che se espresse sulla membrana cellulare hanno la funzione di farsi riconoscere da parte dei linfociti T e innescare una risposta immunitaria. Nell'uomo l'MHC prende il nome di Human leukocyte antigen (HLA). Contiene specifici alleli (aplotipi) responsabili di presentare maggiore suscettibilità genetica nei confronti di determinati patogeni (es tubercolosi, lebbra, l'HIV, l'epatite B). Nell'uomo, HLA la classe I è anche associata a infezioni da virus dell'influenza A sottotipo **H1N1 in particolare: HLA-A \* 11, HLA-B \* 35 e HLA-DRB1 \* 10** conferiscono suscettibilità a infezione da influenza A (H1N1) pdm09. *Considerazioni. pertanto sarà imperativo in un futuro immediato identificare gli aplotipi correlati allo sviluppo dell'immunità anti-SARS-CoV-2 e, in tal caso, identificare gli alleli, di classe I o II, definendo così le basi per il controllo di una immunità protettiva. Una volta identificati gli alleli dominanti attraverso semplici kit di rilevamento attualmente disponibili sarà possibile pianificare una gestione clinica strategica dei vari stadi. Tuttavia è importante ribadire che non esiste una predisposizione genetica a contrarre il virus e che la sua penetrazione intracellulare utilizza meccanismi epigenetici che coinvolgono l'intero trascrittoma e l'infiammosoma dell'ospite.* Il cromosoma X contiene un'alta densità di geni immuni e elementi regolatori che sono ampiamente coinvolti nelle risposte immunitarie innate e adattive. Molte malattie presentano un chiaro pregiudizio sessuale e, a parte l'influenza degli ormoni sessuali e dei fattori socioeconomici e comportamentali, i meccanismi di inattivazione del cromosoma X, dei geni collegati all'X e dei cromosomi X contribuiscono a questa differenza. Le femmine sono mosaici funzionali per i geni legati all'X a causa dell'inattivazione del cromosoma X e questo, combinato con altri meccanismi di inattivazione del cromosoma X come i geni che sfuggono al silenziamento e all'inattivazione distorta, potrebbe contribuire a un vantaggio immunologico per le donne nei confronti del COVID-19

## #5. Identikit di un soggetto immunologicamente fragile e sensibile al COVID-19

*-Yaqinuddin A et al. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. Med Hypotheses. 2020 Apr 22;140:109777*

Le cellule T citotossiche (CTL) e le cellule Natural Killer (NK) sono necessarie per generare una risposta immunitaria efficace contro i virus, il cui esaurimento funzionale consente la progressione della malattia. I pazienti con COVID-19 grave presentano linfociti significativamente più bassi e neutrofilii più alti, conta nel sangue. In particolare, i linfociti CD8 + e le cellule NK erano significativamente ridotti nei casi di infezione grave rispetto ai pazienti con infezione lieve e individui sani. Il recettore NK gruppo 2 membro A (NKG2A) trasduce la segnalazione inibitoria, sopprimendo la secrezione di citochine NK e la citotossicità. Sovraespressione di NKG2A è stata osservata su cellule CD8 + e NK di pazienti con infezione da COVID-19 rispetto ai controlli sani, mentre la sovraespressione di NKG2A esaurisce funzionalmente anche le cellule CD8 + e NK, con conseguente risposta immunitaria innata gravemente compromessa. Il blocco di NKG2A su cellule CD8 + e cellule NK nei tumori ha modulato la crescita tumorale, ripristinando la funzione delle cellule T CD8 + e NK. Un meccanismo recentemente proposto attraverso il quale SARS-CoV-2 prevale sulla risposta immunitaria innata dell'ospite è l'espressione eccessiva di NKG2A su cellule CD + T e NK, che culmina con l'esaurimento funzionale della risposta immunitaria contro il patogeno virale. *Monalizumab è un anticorpo inibitore contro NKG2A che può ripristinare la funzione delle cellule CD8 + T e NK nei tumori, interrompendo con successo la progressione tumorale senza effetti collaterali significativi negli studi clinici di Fase 2.*

Ipotizziamo che i pazienti con COVID-19 grave abbiano una risposta immunitaria innata gravemente compromessa e potrebbero essere trattati con l'uso di Monalizumab, interferone  $\alpha$ , cloroquina e altri agenti antivirali.

## #6. Acido ialuronico intralveolare: più che un indizio

-Xu Z et al. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet Respiratory medicine. 2020.*

-Hallgren R et al *Accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in the lung in adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1989;139:682 -*

-Bell T et al *Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. Matrix Biol. 2018;80:14 -28.*

-Collum SD et al. *Inhibition of hyaluronan synthesis attenuates pulmonary hypertension associated with lung fibrosis. British journal of pharmacology. 2017;174:3 284*

Tutte le osservazioni microscopiche confermano che i polmoni sono pieni di “gelatina liquida chiara”, un quadro molto simile ai polmoni descrivibili negli annegati. Sebbene la natura di questa gelatina che si stratifica all’interno degli alveoli a formare una membrana ialina non sia ancora stata determinata, abbiamo buoni motivi di ipotizzare che abbia un alto contenuto di acido ialuronico. Materiale gelatinoso simile è associato al ARDS ed è stato descritto una anomala produzione di ialuronato in corso di SARS . Inoltre i livelli di citochine infiammatorie (IL-1, TNF) sono elevati nei polmoni dei pazienti COVID-19 e queste citochine sono forti induttori di HA-sintasi-2 (HAS2) nelle cellule epiteliali alveolari CD31 +, EpCAM + e fibroblasti È importante sottolineare che l'HA ha la capacità di assorbire l'acqua fino a 1000 volte il suo peso molecolare. Pertanto, ridurre la presenza o inibire la produzione di HA ha potrebbe aiutare i pazienti COVID-19 a respirare. E' teoricamente possibile per via inalatoria immettere a livello alveolare ialuronidasi di grado medico per ridurre l'accumulo di HA e quindi eliminare la gelatina nel polmone. Nei modelli animali, le difficoltà respiratorie indotte dall'influenza possono essere alleviate dalla somministrazione intranasale di ialuronidasi. E' ipotizzabile utilizzare un farmaco per la terapia biliare approvato clinicamente, *l'immromomone* (4-metilumbelliferone, 4-MU), un inibitore di HAS2 (hyaluronato sintasi 2) in grado di spegnere l'infiammazione polmonare indotta da come dimostrato in diversi modelli sperimentali in vitro ed in vivo

## #.7 I NET in eccesso possano spiegare gli effetti multiorgano di COVID-19 per il loro coinvolgimento diretto nei sistemi immunitario, nella fisiopatologia vascolare e nella regolazione della coagulazione.

# Barnes BJ et al. *Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. J Exp Med. 2020 Jun 1;217(6).*

I riferimenti riportati in questa sinossi sono consultabili come abstract e/o testo integrale nelle references del lavoro di Barnes BJ su indicato.

Normalmente I neutrofili vengono reclutati nei siti di per “uccidere” patogeni (batteri, funghi e virus) attraverso esplosione ossidativa e fagocitosi (Schönrich e Raftery, 2016). Tuttavia, i neutrofili hanno un altro modo molto meno conosciuto di uccidere i patogeni: la formazione di NET (Brinkmann et al., 2004). **(Vedi**

**scenario** ).I NET possono essere rilevati nei tessuti mediante immunistochemica e nel sangue per ELISA (Lachowicz-Scroggins 2019)

### **NET nei pazienti ARDS**

-Sono costantemente elevati (Caudrillier et al., 2012).

-Sono correlati alla gravità e alla mortalità della malattia (Adrover et al., 2020)

*Gli istoni extracellulari rilasciati dai NET*

-Sono elevati nel liquido di lavaggio broncoalveolare e nel plasma dei pazienti (Lv et al., 2017) e possono promuovere l'attivazione piastrinica fungendo da ligandi per i recettori Toll-like sulle piastrine (Semeraro et al., 2011).

### **NET intravascolari e trombosi dis-regolata**

-Svolgono un ruolo attivo nella formazione di trombi nelle arterie e nelle vene (Fuchs et al., 2012).

-Inoltre, i campioni di autopsia raccolti da pazienti settici mostrano che i NET si infiltrano nei microtrombi (Jiménez-Alcázar et al., 2017).

*Pertanto, quando i NET circolano ad alti livelli nel sangue, possono innescare l'occlusione di piccoli vasi, portando a danni ai polmoni, al cuore e ai reni (Laridan. 2019) Presumibilmente attraverso l'attivazione del sistema "kallikrein-chinin plasmatici" tramite interazioni elettrostatiche tra gli istoni NET e i fosfolipidi piastrinici (Oehmcke et al., 2009). Numerosi modelli animali (Cedervall et al., 2015; Jansen et al., 2017; Nakazawa et al., 2017; Raup-Konsavage et al., 2018) suggeriscono che il targeting di NET intravascolari può allo stesso modo ridurre la trombosi in pazienti con COVID-19 grave*

### **NET e "tempesta citochinica"**

Gli oltre 20 componenti rilasciati durante la tempesta citochinica.

-Regolano l'attività dei neutrofili e inducono l'espressione dei chemioattraenti (molecole che aumentano il traffico di neutrofili verso i siti di infiammazione). Inoltre, le tempeste di citochine portano a lesioni polmonari acute, ARDS e morte (Chousterman et al., 2017).

-Possono indurre i macrofagi a secernere IL1 $\beta$  e che induce la formazione di NET in varie malattie, tra cui aneurismi aortici e aterosclerosi (Sil et al., 2017)

*Insieme, questi dati suggeriscono che in condizioni in cui si perdono i normali segnali per spegnere l'infiammazione, come durante una tempesta di citochine, un circuito di segnalazione tra macrofagi e neutrofili può portare a un'infiammazione incontrollabile e progressiva.*

## **#8. Dai NET un enorme potenziale terapeutico**

*Questa sinossi vuole comunicare ai medici del territorio il continuo impegno della ricerca per fornire sempre nuovi e sicuri supporti terapeutici per la salute del paziente.*

### **Strategia : Inibire la formazione di NET**

#### **PAD4 e GASDERMIN-D.**

Soni inibitori endogeni della formazione di NET. Sono stati isolati dal plasma del cordone ombelicale (Yost et al., 2016 ). Sono attualmente in fase di sviluppo per il trattamento di sindromi infiammatorie in corso di COVID-19.

#### **SIVELESTAT**

è stato approvato per il trattamento di ARDS in Giappone e Corea del Sud, ma non ha aumentato la sopravvivenza dopo ARDS in una meta-analisi di studi clinici (Tagami et al., 2014).

### **DISULFIRAM**

usato per trattare l'alcolismo - inibisce il gasdermin D e limita la lesione polmonare in modelli animali (Hu et al., Preprint 2018).

### **COLCHICINA**

potrebbe inibire sia il reclutamento dei neutrofili nei siti di infiammazione che la secrezione di IL1 $\beta$  e sono in corso studi che utilizzano la colchicina in COVID-19 (identificatori ClinicalTrials.gov: NCT04326790, NCT04328480, NCT04322565, NCT04322682).

### **LONODELESTAT (POL6014), AIVELESTAT , CHF 6333, ELAFIN**

Sono attualmente in fase 1. I risultati sono promettenti per una fase 2

### **DORNASE-alfa**

Una DNase I ricombinante , somministrata per inalazione, è approvata per sciogliere i NET nelle vie aeree dei pazienti (CF) con fibrosi cistica, per eliminare il muco e migliorare i sintomi (Papayannopoulos et al., 2011).

### **PRX-110 / alidornase alfa**

E' una DNasi resistente all'actina è stata testata in pazienti CF negli studi di Fase I e II con ottimi risultati (ClinicalTrials.gov: NCT02605590, NCT02722122) e potrebbe essere potenzialmente più potente della dornase alfa.

### **DNasi 1-like 3**

Proteina ingegnerizzata in fase di sviluppo progettata per dissolvere i NETs (Fuchs et al., 2019), potrebbero presto entrare nello sviluppo clinico.

*Commento: Le Dnasi ingegnerizzate possano aiutare a dissolvere le secrezioni mucose dei pazienti COVID-19 come nei pazienti con CF, migliorando la ventilazione e riducendo il rischio di infezioni secondarie. Dornase alfa viene normalmente somministrata attraverso nebulizzatori, ma in molti centri medici, questi sono evitati in COVID-19 a causa del rischio di aerosol di SARS-CoV-2 e di mettere in pericolo gli operatori sanitari. Tuttavia, esistono approcci che erogano aerosol in circuiti chiusi per pazienti ventilati meccanicamente (Dhand, 2017). Per i pazienti non intubati, le terapie possono essere nebulizzate in modo sicuro in sale a pressione negativa. Oltre ai loro possibili effetti sulle secrezioni mucose, i trattamenti DNase possono anche impedire l'ulteriore progressione verso le ARDS, poiché DNase I erogato attraverso le vie aeree è stato visto che aumenta la sopravvivenza in diversi modelli animali (Lefrançois et al., 2018; Thomas et al., 2012; Zou et al., 2018). Il circuito NET – IL1 $\beta$  potrebbe essere antagonizzato con farmaci approvati contro IL1 $\beta$ , come anakinra, canakinumab e rilonacept attualmente tutti in fase di sperimentazione per testare l'efficacia in COVID-19 (identificatori ClinicalTrials.gov: NCT04324021, NCT04330638, NCT02735707). hanno fino ad ora mostrato eccellenti profili di sicurezza.*

## **#9. Cosa è e come si può gestire la “Tempesta Citochinica”**

*-Moore BJB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020 Apr 17.*

La “tempesta citochinica” (cytokine storm) o più correttamente cytokine release syndrome (CRS) è la principale causa di morbilità nei pazienti con infezione da SARS-CoV e MERS-CoV .E' caratterizzata non solo da elevate concentrazioni sieriche di interleuchine-6 (IL-6) ma anche da altre citochine infiammatorie prodotte dal “sistema monocito-macrofagico” e a livello degli “interstizi tessutali” (praticamente in tutti i tessuti connettivi) dalle *cellule dendritiche* a seguito dell'espressione del coronavirus. In COVID-19 E' rilevabile un incremento delle concentrazioni plasmatiche di IL1 $\beta$ , IL2, IL6, IL7, IL8, IL10, IL17, IFN $\gamma$ , proteina 10 inducibile IFN $\gamma$ , proteina 1 chemoattractant monocita (MCP1), G-CSF, proteina infiammatoria dei

macrofagi 1 $\alpha$  e TNF $\alpha$ . La CRS è costante nei pazienti COVID-19 (stadio 3) dove il *livello sierico di IL-6* ed una elevata concentrazione di *CRP (proteina C-reattiva)* correlano con una insufficienza respiratoria "ARDS simile ed una serie di serie di condizioni cliniche avverse. La "tempesta citochinica" sistemica è ulteriormente amplificata dal rilascio del *fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)*, dalla *proteina chemoattrattante monocita -1 (MCP-1)*, inoltre da una sintesi addizionale di *IL-8 e IL-6* nonché una ridotta espressione di *E-caderina* su cellule endoteliali. Il VEGF e la ridotta espressione della E-caderina contribuiscono al controllo della permeabilità vascolare, e sono responsabili della patofisiologia dell'ipotensione e della disfunzione polmonare nell'ARDS.

## #10. Ruolo dell' interleuchina-6

*-S. Kang et al. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. Immunity 50, 1007–1023 (2019).*

*-T. Tanaka et al., Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy 8, 959–970 (2016).*

IL-6 può agire attraverso due percorsi principali definiti come "segnalazione **cis e trans**". **Nella segnalazione cis**, IL-6 si lega al recettore IL-6 legato alla membrana (mIL-6R) in un complesso con gp130;

In particolare: La traduzione del segnale a valle è mediata dai JAK (Janus chinasi) e STAT3 (trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione). La gp130 legata alla membrana è ubiquitariamente espressa, mentre l'espressione di mIL-6R è limitata in gran parte alle cellule immunitarie. L'attivazione della *segnalazione cis* provoca *effetti pleiotropici* sul sistema immunitario acquisito (cellule B e T) e sul sistema immunitario innato (neutrofili, macrofagi e cellule natural killer tutti fatto che possono contribuire ad incrementare l'intensità della tempesta citochimica . **Nella segnalazione trans**, alte concentrazioni circolanti di IL-6 si legano alla forma solubile di IL-6R (sIL-6R), formando un complesso con un dimero gp130 su potenzialmente tutte le superfici cellulari. La risultante segnalazione IL-6 – sIL-6R – JAK-STAT3 viene quindi attivata in cellule che non esprimono mIL-6R, come le cellule endoteliali. Ciò si traduce in una tempesta di citochinica" sistemica

## #.11 Centralità degli inibitori della IL-6

*-Xu et al., Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv (5 March 2020).pmid:202003*

*-Fu B et al. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? J Transl Med. 2020 Apr 14;18(1):164.*

L'efficacia degli antagonisti dell' IL-6-I per il trattamento della CRS sottolinea il ruolo centrale della segnalazione dell' **IL-6** nella fisiopatologia delle sindromi iperinflammatorie guidate dalle citochine .

Aumentano quotidianamente i dati che confermano come casi gravi di COVID-19 possono trarre beneficio dall'inibizione della via IL-6 dati gli aumenti associati di citochine sieriche simili a CRS. In effetti, i risultati preliminari di uno studio in aperto su 21 pazienti con COVID-19 trattati con tocilizumab in Cina sono incoraggianti. La febbre si è attenuata in tutti i pazienti entro il primo giorno di trattamento con tocilizumab. Il fabbisogno di ossigeno è stato ridotto nel 75% dei pazienti. Studi clinici controllati sono in corso in tutto il mondo (Cotugno& Pascale work in progress) per testare le interazioni tra il IL-6 e IL-6R per la gestione dei pazienti con COVID-19 con gravi complicanze respiratorie. *Rilevante per questo è che gli inibitori dell'IL-6R possono sopprimere sia la segnalazione cis che trans, nonché una terza modalità di segnalazione recentemente descritta. La presentazione trans coinvolge IL-6 che si lega a mIL-6R espresso su una cellula immunitaria, che forma un complesso con gp130 su cellule T helper 17 (TH17), portando alla segnalazione di cellule T a valle che possono essere coinvolte in ARDS. Tuttavia, gli inibitori dell'IL-6 possono sopprimere solo i segnali cis e trans. L'obiettivo immediato dell'antagonismo dell'IL-6 è migliorare i casi gravi di COVID-19 in modo da ridurre al minimo i requisiti per le cure avanzate. L'obiettivo a lungo termine dovrebbe includere un*

focus sullo sviluppo di antivirali e vaccini che prevengono o migliorano l'infezione. È da notare che il tocilizumab è stato inizialmente approvato per le condizioni reumatiche, quindi per la CRS nei pazienti sottoposti a terapia con cellule T CAR, e ora viene ulteriormente riproposto per la pandemia di COVID-19. È possibile che le terapie dirette IL-6 vengano utilizzate nelle future pandemie che coinvolgono altri virus come l'influenza e l'Ebola.

## #12. Il “controverso” impiego dei corticosteroidi

*-Tanaka, et al , Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy 8, 959–970 (2016).*

Nelle ARDS associate alla sepsi vengono spesso somministrati corticosteroidi. Tuttavia, l'uso di corticosteroidi nei pazienti con SARS e MERS non ha migliorato la mortalità e ha comportato una ritardata clearance virale. Di conseguenza, il consenso degli esperti da parte delle autorità per le malattie infettive e dell'OMS è attualmente quello di evitare corticosteroidi sistemici nei pazienti COVID-19. Una possibilità teorica è che la soppressione dell'infiammazione da parte dell'antagonismo dell'IL-6 possa ritardare la clearance virale. Tuttavia, il blocco di IL-6 provoca anche una rapida riduzione dell'IL-10 sierico, una citochina immunosoppressiva secreta dai macrofagi, che può mitigare le preoccupazioni relative al prolungamento della clearance virale. Inoltre, è improbabile che una o due dosi di un antagonista dell'IL-6 provochino complicazioni, come infezioni fungine o osteonecrosi della mascella, che si verificano in pazienti a dosaggio mensile di questi farmaci per patologie croniche come l'artrite reumatoide.

## #13. La famiglia dei coronavirus e l'uomo

*Jain A. COVID-19 and Lung Pathology Indian J Pathol Microbiol. 2020 Apr-Jun;63(2):171-172.*

Fino ad oggi, sei specie di coronavirus sono note per causare malattie umane. Quattro delle specie di coronavirus già note, ovvero 229E, OC43, NL63 e HKU1, sono comunemente virus circolanti nella popolazione umana e causano lievi sintomi simili a quelli del raffreddore. Due dei ceppi già noti di coronavirus, sindrome respiratoria acuta grave-coronavirus (SARS-CoV) e sindrome respiratoria del Medio Oriente-CoV (MERS-CoV) e ora la recente SARS-CoV2 che causa l'attuale pandemia, sono di origine zoonotica e causano malattie gravi che possono essere fatali. I coronavirus sono molto diffusi e ampiamente distribuiti. Il loro genoma è ampio e subisce frequenti ricombinazioni, causando periodicamente la comparsa di nuovi coronavirus. A causa di frequenti infezioni tra specie e occasionali eventi di ricaduta, si verificano infezioni nell'uomo. I coronavirus come SARS-CoV2, MERS-CoV e SARS-CoV possono causare morbilità e mortalità significative nelle persone infette. Il polmone è il sito di infezione più comune per tutti e tre questi virus, che possono manifestarsi come sindrome da distress respiratorio acuto e mortalità. Il coinvolgimento polmonare è anche responsabile dell'alta trasmissione virale. Le osservazioni autoptiche sembrano confermare il dato che l'imaging toracico e i quadri istopatologici del polmone causati da SARS-COV2 sembrano essere simili a quelli osservati nei pazienti con infezione da SARS-CoV e MERS-CoV

## #14. Come entra e come circola SARS-CoV-2 nel nostro organismo

*-Li Y. C. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J. Med. Virol. 1–4. 10.1002/jmv.25728.*

*-Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint “Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism. ACS Chem. Neurosci. 11,*

Si ritiene che Sars-Cov-2 il virus entri nel nostro organismo principalmente attraverso la mucosa nasale e raggiunto l'orofaringe può liberamente diffondere nelle vie dell'apparato respiratorio o nel tratto gastrointestinale e da qui praticamente dovunque. Grazie alle sue strutture preposte all'ancoraggio (spike protein) può, interagendo con la proteina *hACE2* aderire e penetrare all'interno delle nostre cellule *e da qui assumere il controllo ed utilizzare i macchinari molecolari indispensabili per la sua replicazione*. Poiché la *hACE2* è una "presenza onnipresente" in (quasi) tutti i nostri tessuti l'impianto e la proliferazione virale possono teoricamente realizzarsi dovunque è espressa. Questa invasione è ostacolata dai numerosi meccanismi tissutali di protezione e difesa distribuiti e operanti nei territori di diffusione diversamente funzionanti ed efficienti in ognuno di noi. Questo significa che alla carica virale rispondiamo con meccanismi difensivi individuali epi-geneticamente stabili. Si instaura una vera e propria "battaglia invisibile" di cui percepiamo i "rumori" provenienti dai vari distretti che il virus va colonizzando i cui esiti è segnalato dalla comparsa dei "primi sintomi" espressione del fatto che in un distretto in particolare il funzionamento omeostatici/difensivi dei suoi tessuti sono stati alterati dall'azione del virus. La colonizzazione del Sars-Cov-2 nell'apparato respiratorio genera una imponente sintomatologia che oscura e copre i segnali di fondo provenienti dagli altri distretti colonizzati dal virus e principalmente quelli che per primi o che hanno attuato una maggiore resistenza (resilienza ?) al SARS-CoV-2. Un confronto tra l'osservazione clinica (semeiotica delle prime anomalie funzionali) e i reperti istologici (definizione temporale della perdita dello stato differenziato e funzionale) forniscono i criteri indispensabili per un sospetto diagnostico e per una strategia efficace di intervento immediata e a medio tempo.

## #15. Le manifestazioni neurologiche del COVID-19: l'Encefalopatia Acuta Necrotizzante (ANE)

*-Poyiadji N. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology 201187.10.1148/radiol.2020201187.*

*-Kabbani N. t alDoes COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. Mol. Pharmacol. 97, 351.10.1124/molpharm.120.000014.*

Poiché l'encefalopatia è stata segnalata tra i sintomi precoci della s-Cov-2 la sua neuroinvasività deve essere definita per meglio comprendere la semeiotica correlata neurologica correlata. Sebbene il virus non sia a tutt'oggi (20 maggio 2020) rilevato in cellule neuronali (neuroni, glia ependima) e nel liquido cerebrospinale, tuttavia ricerche precedenti condotte su SARS-CoV e MERS-CoV hanno chiaramente dimostrato come la neuroinvasività sia una caratteristica della famiglia dei coronarovirus essendo presenti nel liquido cerebrospinale dei pazienti, dimostrando così la capacità di questa famiglia virus di attraversare e violare le diverse barriere emato-encefaliche. *In topi transgenici sia SARS-CoV e MERS-CoV se somministrati per via intranasale si infiltrano attraverso i nervi olfattivi, per raggiungere il talamo e successivamente il tronco cerebrale. E' stata discussa anche la possibilità di una diffusione ematogena del virus mediata da un trasporto neuronale retrogrado attraverso le afferenze dei nervi vagali dai polmoni nel sistema nervoso centrale. Inoltre, il virus potrebbe persino diffondere dal sistema nervoso enterico attraverso i suoi neuroni afferenti simpatici.* Le manifestazioni neurologiche della SARS-CoV-2 sono state recentemente correlate a immagini di scansione (TC/ MRI) riferibili a *encefalopatia emorragica necrotizzante (ANE)* un disturbo raro causato da virus che porta principalmente a disfunzione cerebrale, convulsioni, problemi epatici e disorientamento mentale. Le lesioni cerebrali, simmetriche multifocali, interessano il tronco encefalico, alcuni nuclei talamici, il cervelletto e la sostanza bianca. E' descritta anche una imponente neuroinfiammazione innescata dalla concomitante "tempesta citochinica". E' importante segnalare che ANE è particolarmente presente nei fumatori a seguito delle interazioni funzionali tra *ACE2* e il *recettore nicotinic* (nAChR) che ne aumenta l'espressione.

## #16. La topologia geografica della pandemia COVID-19

*-Sardar R et al. Comparative analyses of SAR-CoV2 genomes from different geographical locations and other coronavirus family genomes reveals unique features potentially consequential to host-virus interaction and pathogenesis. bioRxiv, 10.1101/2020.03.21.001586.*

Un'altra caratteristica importante, che dovremmo considerare prima di pianificare le modalità di trattamento di un paziente COVID è la sua predisposizione genetica e la sua suscettibilità, che potrebbe variare a livello di popolazione nelle diverse aree geografiche. Un studio pubblicato prima della massiccia epidemia di SARS-CoV-2 in Europa e negli Stati Uniti (USA) ha cercato di selezionare i *mutanti ACE2* che “resistono” all'aggancio della spike protein in soggetti di diverse popolazioni ma non è stato in grado di definire differenze sostanziali. Quando SARS-CoV-2 ha lentamente invaso il mondo intero, una serie di studi hanno riportato significative variazioni molecolari nella struttura molecolare della *spike protein* nel ceppo indiano SARS-CoV-2 rispetto ai ceppi analizzati negli Stati, Italia, Wuhan, e Nepal. Uno studio in particolare ha anche riportato la presenza di un *miRNA antivirale* (has-miR-27b), specifico nella popolazione indiana, che si lega sorprendentemente anche alla regione mutata del ceppo indiano del SARS-CoV-2. *miR -27b* è noto per la sua capacità di inibire la replicazione dell'HIV-1 ed è considerato un efficace *miRNA antivirale*. Attualmente è ipotizzato da molti studi che la diffusione della vaccinazione BCG (Bacillus Calmette Guérin) in paesi come l'India possa aver aumentato l'immunità adattativa della popolazione e funzionare da “scudo protettivo” contro la diffusione SARS-CoV-2. E' interessante sottolineare come nazioni che hanno interrotto la pratica vaccinale contro la tubercolosi (Italia, gli Stati Uniti o i Paesi Bassi) sono tra i più colpiti dall'infezione. Sono attualmente stati attivati due trial per valutare i potenziali benefici protettivi della somministrazione intracutanea del vaccino BCG (identificatori ClinicalTrials.gov NCT04328441 e NCT04327206). Indubbiamente queste osservazioni devono essere supportate da robuste evidenze scientifiche, per poter asserire che le diversità regionali possono svolgere un ruolo influente nella risposta alle pandemie. Ciò sottolinea la necessità di ulteriori screening genetici e in particolare, studi sull'intero genoma in aree geografiche differenti al fine di comprendere meglio se esiste una specificità nelle interazioni del patogeno nelle singole regioni. Questi studi potrebbero aprire la strada alla definizione di approcci terapeutici specifici per territorio.

## #17. Che cosa rende SARS-CoV-2 più aggressivo rispetto agli altri coronarivirus ?

L'analisi della struttura cristallina di SARS-CoV-2 ha rivelato la presenza di un dominio di legame (RBD) che è più specificamente coinvolto nel riconoscimento di *hACE2*. Sebbene sia SARS-CoV che SARS-CoV-2 sfruttino lo stesso recettore *hACE2* nell'uomo per ottenere l'ingresso nell'ospite, il legame SARS-CoV-2 sembrerebbe più efficiente grazie a un motivo a quattro residui da 482 a 485 presente nella cresta *hACE2*, che amplifica l'affinità di legame di SARS-CoV-2 per *hACE* rispetto su SARS-CoV per *hACE*. Inoltre, i due hot spot virali, vale a dire hot spot-31 e hot spot-353 su *hACE2*, sono stabilizzati maggiormente dal SARS-CoV-2 RBD rispetto a SARS-CoV.3 Tutto ciò spiegherebbe perché SARS-CoV-2 abbia un vantaggio maggiore rispetto a SARS-CoV nel causare l'infezione e rappresenti una varietà più evoluta e purtroppo più letale.

## #18. I Lipidi bioattivi possono inattivare il COVID-19

*-Undurti N Das. Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? Arch Med Res . 2020 Mar 27;S0188-4409(20)30292-7. Online ahead of print*

SARS-CoV-2, SARS e MERS sono tutti virus “avvolti” che possono causare la sindrome respiratoria acuta. L'acido arachidonico (AA) e altri acidi grassi insaturi (in particolare acido eicosapentaenoico, EPA e acido docosaesaenoico DHA) sono noti per inattivare i virus “avvolti” e di inibire anche la proliferazione di vari

organismi microbici. I metaboliti pro-infiammatori di AA ed EPA come prostaglandine, leucotrieni e trombossani inducono infiammazione mentre le *lipossine*, le *resolvine*, le *protine* e le *maresine* derivate da AA, EPA e DHA non solo sopprimono l'infiammazione ma migliorano anche la guarigione e aumentano la fagocitosi dei macrofagi e sostengono l'attività immunocitaria. In linea teorica l'AA e altri acidi grassi insaturi e i loro metaboliti sono dei *potenziali composti antivirali* endogeni e la loro carenza potrebbe essere alla base della diversa suscettibilità alle infezioni da SARS-CoV-2, SARS e MERS e altri virus "avvolti".

La somministrazione orale o endovenosa di AA e altri acidi grassi insaturi potrebbe migliorare la resistenza e il recupero dalle infezioni SARS-CoV-2, SARS e MERS.

## #19. Stimolazione dell'immunità adattativa attraverso l'arricchimento di rame plasmatico

*-Syamal Raha et al. Copper Beneficial for COVID-19 Patients? Med Hypotheses . 2020 May 5;142:109814. Online ahead of print.*

Il rame (Cu) è un micronutriente essenziale sia per i patogeni che per gli ospiti durante l'infezione virale. Il Cu è coinvolto nelle funzioni delle cellule immunitarie critiche come le cellule T helper, le cellule B, le cellule natural killer (NK) dei neutrofili e i macrofagi. Queste cellule sono coinvolte nella soppressione microbica, nell'immunità mediata dalle cellule e nella produzione di anticorpi specifici contro i patogeni. I pazienti con carenza di rame mostrano un'eccezionale suscettibilità alle infezioni a causa della riduzione del numero e della funzione di queste cellule del sangue. Inoltre, il rame possiede caratteristiche elettrochimiche capaci di neutralizzare diversi virus infettivi come i virus responsabili della bronchite, il poliovirus, il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), altri virus a DNA e RNA a singolo o doppio filamento avvolti o non avvolti. In particolare il rame ha la capacità di neutralizzare per contatto di diversi virus, tra cui SARS-CoV-2. Poiché l'attuale focolaio di COVID-19 continua a svilupparsi e al momento non sono disponibili vaccini o farmaci ad attività selettiva, una opzione possibile è quella di rendere il sistema immunitario competente a combattere la SARS-CoV-2. Sulla base dei dati disponibili, è stato ipotizzato che un alti livelli di rame plasmatico potrebbe aumentare l'immunità innata e adattativa Per le potenti attività antivirali, il rame potrebbe costituire un regime preventivo e terapeutico contro COVID-19.

## #-20 Le conseguenze della rottura della polarizzazione M1-M2 in COVID-19

*-Abbas Shapouri-Moghaddam et al. Macrophage Plasticity, Polarization, and Function in Health and Disease J Cell Physiol . 2018 Sep;233(9):6425-6440.*

*-Rebecca Gentek et al. Tissue Macrophage Identity and Self-Renewal Immunol Rev . 2014 Nov;262(1):56-73.*

L'opinione tradizionale secondo cui tutti i macrofagi residenti nel tessuto derivano dai monociti circolanti è cambiata radicalmente con la dimostrazione che i macrofagi dei progenitori embrionali possono persistere nell'età adulta e auto-mantenersi come macrofagi tessutali residenti. In alcuni distretti, tuttavia, i monociti provenienti dal sangue circolante possono migrare e integrarsi nella popolazione macrofagica residente. Dei macrofagi residenti esistono due famiglie distinte: **Macrofagi M1**, ad attività pro-infiammatoria, vengono polarizzati (attivati) dal lipopolisaccaride (LPS) o in associazione con citochine Th1 (IFN- $\gamma$ , GM-CSF). Producono pro-citochine infiammatorie (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23 e TNF- $\alpha$ .) **Macrofagi M2**, anti-infiammatori e immunoregolatori, e vengono polarizzati da citochine Th2 (IL-4 e IL-13). Producono inoltre citochine anti-infiammatorie come IL-10 e TGF- $\beta$ . Entrambi hanno funzioni e profili trascrizionali differenti ed esprimono abilità diverse potendo neutralizzare i patogeni o riparando le lesioni prodotte dall'infiammazione. Se ne deduce che dal' equilibrio dei macrofagi M1 / M2 dipenda il "destino" di un organo durante una

infiammazione o in corso di riparazione tissutale. Quando l'infezione o l'infiammazione sono abbastanza gravi da colpire un organo, i macrofagi polarizzano il fenotipo M1 rilasciando TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12 e IL-23 contro lo stimolo. Tuttavia, se l'azione M1 continua, per prevenire ulteriori danni ai tessuti subentra l'azione del M2 che secreta elevate quantità di IL-10 e TGF- $\beta$  per sopprimere l'infiammazione, contribuire alla riparazione dei tessuti attivando il rimodellamento, la vasculogenesi e ristabilendo l'omeostasi.

## # 21 il paradigma Wichmann : non tutti i decessi COVID-19 sono una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

*-Wichmann D et al Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. Ann Intern Med. 2020;Epub ahead of print.*

Le limitate esperienze autoptiche segnalano sporadicamente la presenza di *trombosi venose profonde*. Wichmann sostiene che la *trombosi* sia un fenomeno importante e ricorrente nei pazienti con COVID-19".

La sua convinzione nasce dalla constatazione che su un totale di 12 autopsie COVID-19 effettuate dalla sua équipe in 4 casi era presente una *massiccia embolia polmonare* derivante da *trombi* situati nelle vene profonde degli arti inferiori. Erano inoltre presenti quadri di *trombosi venosa profonda* "recente" in assenza di embolia polmonare (in 9 autopsie) e a livello del plesso venoso prostatico (in 6 autopsie) . Queste osservazioni autoptiche erano in sintonia con livelli elevati di *lattato deidrogenasi*, con il *D-dimero* e con la *proteina C reattiva*. In 4 casi era presente anche una *lieve trombocitopenia*. L'idea di Wichmann è supportata da numerose casistiche del recente passato che riferiscono come quasi la metà degli *eventi tromboembolici venosi*, se non di più, non vengono diagnosticati prima della morte, consolidando il sospetto che, gli *eventi trombotici* possono essere una caratteristica importante di COVID-19 che va pertanto, considerata non solo come una *sindrome polmonare*, ma come una *sindrome da disfunzione multiorganica*, che si manifesta in seguito a eventi trombotici venosi e arteriosi. Pertanto la *medicina generale* deve porre attenzione a quei pazienti COVID-19 che non sono *abbastanza malati* da essere ricoverati in ospedale ma che tuttavia dovrebbero essere sottoposti ad una *terapia preventiva*. Egualmente, per i pazienti ricoverati in ospedale, ma non *abbastanza malati* per iniziare una terapia intensiva, ed ancora per quelli in terapia intensiva, ma che non hanno ancora necessità di un ventilatore, ed infine per quelli già collegati ad un ventilatore. Tutte queste sono condizioni in cui *eventi tromboembolici* se non riconosciuti, possono essere responsabili di quelle situazioni particolari in cui i pazienti COVID-19 sembrano apparentemente riprendersi per poi peggiorare rapidamente e morire. ( vedi anche sinossi #7)

## #.22 Droplets : fisiopatologia funzionale.

*-Bake b et al.Exhaled Particles and Small Airways Respir Res . 2019 Jan 11;20(1):8.*

*-Yu Feng et al. Influence of Wind and Relative Humidity on the Social Distancing Effectiveness to Prevent COVID-19 Airborne Transmission: A Numerical Study J Aerosol Sci . 2020 May 18;105585*

Il Sars-cov-2 è presente all'interno di microscopiche sfere liquide, *droplets*, prodotte dal nostro apparato respiratorio durante la fase di espirazione . Ogni *droplet* è un concentrato di *sostanze volatili e semivolatili*, *ossido nitrico*, *potassio*, *calcio* e *cloruro* (picogrammi pg, per litro di aria espirata) insieme ad una quota significativa di proteine e fosfolipidi, e ovviamente, in corso di infezioni una quantità variabile di virioni. La loro analisi strutturale può essere eseguita in microscopia elettronica a trasmissione (TEM), attraverso diffrazione con raggi X, spettrometria di massa tradizionale , spettrometria di massa di ioni secondari time-of-flight (TOF-SIMS). L'analisi proteomica identifica mediamente oltre 200 specie proteiche (nell'ordine nanogrammi). Le *droplets* vengono prodotte e rilasciate durante l'espirazione a partire dal RTLF (respiratory tract lining fluid ) una pellicola liquida, una miscela molecolare complessa che riveste la mucosa nasale e tutto l'albero tracheo bronchiale fino ai sacchi alveolari e dall'orofaringe dove defluisce nella cavità buccale. Questa viene prodotta (100ml/giorno) dalle popolazioni cellulari e dai complessi ghiandolari presenti nel

tratto “naso-oro-faringeo-tracheo-bronchiale-alveolare” .La sua composizione finale definisce un microambiente “accogliente” e compatibile per i coronavirus e per il sars-cov-2-in particolare.Durante l’espiazione profonda, in concomitanza con la chiusura delle piccole vie aeree, la velocità del flusso d’aria attraverso l’epiglottide e le corde vocali in particolare, genera all’ interfaccia ARIA/RTLF forze di taglio segmentali , che “frammentano” in più parti la pellicola di rivestimento (effetto split-up). Dalla rottura si formano una miriade di sfere liquide sub microscopiche, le *droplets* appunto, in cui restano inclusi, se presenti, un numero variabile di virus. Queste, di dimensioni e quantità differenti, sono comprese tra 0,7 e 1,0 µm (diametro medio <4 µm.) e tra i micro ed i nanogrammi.E’ da considerare che, assumendo densità e forme sferiche simili, ad una particella con un diametro di 150 µm corrispondono quasi 6,6 milioni di particelle con un diametro di 0,8 µm . Durante la vocalizzazione la vibrazione delle corde vocali legata al passaggio dell’aria attraverso l’epiglottide produce *droplets* di dimensioni e con cariche virali differenti: La profondità dell’espiazione aumenta la loro concentrazione nell’espirato mentre le oscillazioni apneiche della voce ed il timbro le dimensioni finali. Sistemi di simulazione fluidodinamica *in vitro* riportano anche il numero di *droplets* che si formano in un secondo; ad esempio il fonema “aah” se sussurrato produce 672 *droplets* /sec , se urlato 1088. Durante un colpo di tosse, a corde vocali pressocchè serrate, le *droplets* generate sono 678 /secondo. *Questi dati dovrebbero far riflettere quei portatori di mascherine che quando discettano oci rivolgono la parola portano la mascherina all’altezza del mento : COVID-19 ringrazia!*Le *droplets* native, appena rilasciate, hanno un diametro compreso tra 0,01 e 1000 µm a seconda del meccanismo che le ha generate, ma tendono a contrarsi divenendo più piccole in base alle condizioni ambientali (umidità, temperatura , areazione, microclima). La spettrometria di massa tensioattiva, (TOF-SIMS) ha mostrato nelle *droplets* la presenza di fosfolipidi con marcata attività tensioattiva (fosfatidilcolina, fosfatidilglicerolo e fosfatidilinositolo), in particolare del fosfolipide dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), prodotto dai *pneumociti di tipo II* e delle proteine tensioattive A (SP-A, SP-D) che consentono l’adesione delle *droplets* alle mucose. I risultati autoptici su deceduti COVID, riportano che in corso di infezione i *Pneumociti di tipo II* sono ipertrofici e rilasciano fattori surfattanti. (vedi sacco alveolare). Dalla mucosa nasale agli alveoli l’ RTLF svolgono una intensa attività anti-ossidante grazie alla presenza di *mucine, acido urico, proteine* (in gran parte albumina), *acido ascorbico* e glutazione ridotto (GSH). Questa attività può aumentare in seguito a trasudazione / essudazione di alcuni componenti plasmatici e di conseguenza possibili alterazioni nella composizione lipidica del tensioattivo possono influenzare negativamente la funzione SP-A e SP-D che possono così essere ossidate e perdere la loro efficacia. Recenti studi hanno dimostrato come l’attività di SP-A diminuisca con l’aumentare dell’età (dai 22 ai 55 anni). Ciò suggerisce che il polmone dell’anziano è particolarmente predisposto a processi infiammatori . In particolare alterazioni dell’equilibrio “ SP-A – tensioattivo” può innescare facilmente uno stato infiammatorio cronico con un incremento dei macrofagi alveolari M1 . Queste riflessioni forniscono una ulteriore tessera al complicato puzzle del paradigma della “fragilità immunitaria” degli alveoli polmonari in età avanzata e della conseguente aumentata suscettibilità alle infezioni e alle malattie polmonari non infettive e contestualmente al COVID-19.

## # 23.Rubbing oculare e meccanismi di penetrazione del COVID-19

*-Imran Mohammed et al .Human Antimicrobial Peptides in Ocular Surface Defense Prog Retin Eye Res . 2017 Nov;61:1-22.*

*-Balasubramanian SA et al. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. Clin Exp Optom. 2013;96(2):214 - 218. doi:10.1111/cxo.12038*

*-Jones L et al. The COVID-19 pandemic: Important considerations for contact lens practitioners. Cont Lens Anterior Eye. 2020;43(3):196 - 203. doi:10.1016/j.clae.2020.03.012*

Sebbene costantemente esposta all’ambiente e ai "corpi estranei" come lenti a contatto o più semplicemente martorizzata dallo stropicciamento con dita sporche la superficie oculare soccombe alle infezioni relativamente di rado. Ciò è dovuto in gran parte a una risposta immunitaria innata molto attiva e robusta presente sul film che riveste la superficie oculare. Nel film lacrimale sono presenti gli AMP (peptidi antimicrobici endogeni) peptidi cationici della famiglia delle “defensine & catelicidine” di piccolo peso

molecolare che svolgono una vasta gamma di attività contro , batteri, funghi e parassiti ed in particolare virus grazie all'attività di una *Rnasi* e una *S 1000 specifica*. La loro sintesi e conseguentemente la loro capacità difensiva e preventiva può essere potenziata da numerose molecole ( L-isoleucina, butirrato di sodio, vitamina D3, fenilbutirrato, peptide intestinale vasoattivo ed etinostato) .Gli AMP fungono inoltre da molecole di segnalazione, con importanti effetti immunomodulatori;. E' interessante osservare che l'efficacia di questo sistema protettivo tende a diminuire nell'anziano un ulteriore elemento per la disposizione a contrarre una infezione da COVID-19. Lo sfregamento degli occhi (rubbing) provoca un aumento temporaneo della pressione intraoculare che può passare dai 109 mmHg fino a 300 mmHg . Un Rubbing di 60 secondi aumenta il livello di lacrimazione e rilascia MMP-13, IL-6 e TNF- $\alpha$  in particolare provoca alterazioni della superficie epiteliale cuboidale stratificata della congiuntiva tarsale superiore risparmiando la superficie epiteliale squamosa stratificata dei margini del rivestimento distale e della cornea. Al momento non ci sono prove che suggeriscano un aumentato rischio di contrarre COVID-19 attraverso l'uso di lenti a contatto e nessuna dimostrazione che indossare occhiali da vista standard fornisca protezione contro COVID-19 o altre trasmissioni virali. Per ridurre l'infezione nosocomiale SARS-CoV-2, tutti gli operatori sanitari ed in particolare gli oculisti e gli optometristi, devono essere dotati di tuta protettiva e respiratore N95, guanti e occhiali e sono inevitabilmente necessari la protezione del viso, la protezione degli occhi, la protezione della mucosa nasale e orale, nonché l'orecchio esterno e la protezione dei capelli. L'oculistica attraverso un triage telefonico e utilizzando tecniche di teleoptometria applicate al suo smartphone può dare un utile consulto in una congiuntivite sospetta per COVID-19.

## # 24 Cellule linfoidi innate e immunità adattativa

*-Vivier E et al. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. Cell. 2018;174(5):1054 - 1066.*

*-Stehle C et al. Innate lymphoid cells in lung infection and immunity. Immunol Rev. 2018;286(1):102 - 119.*

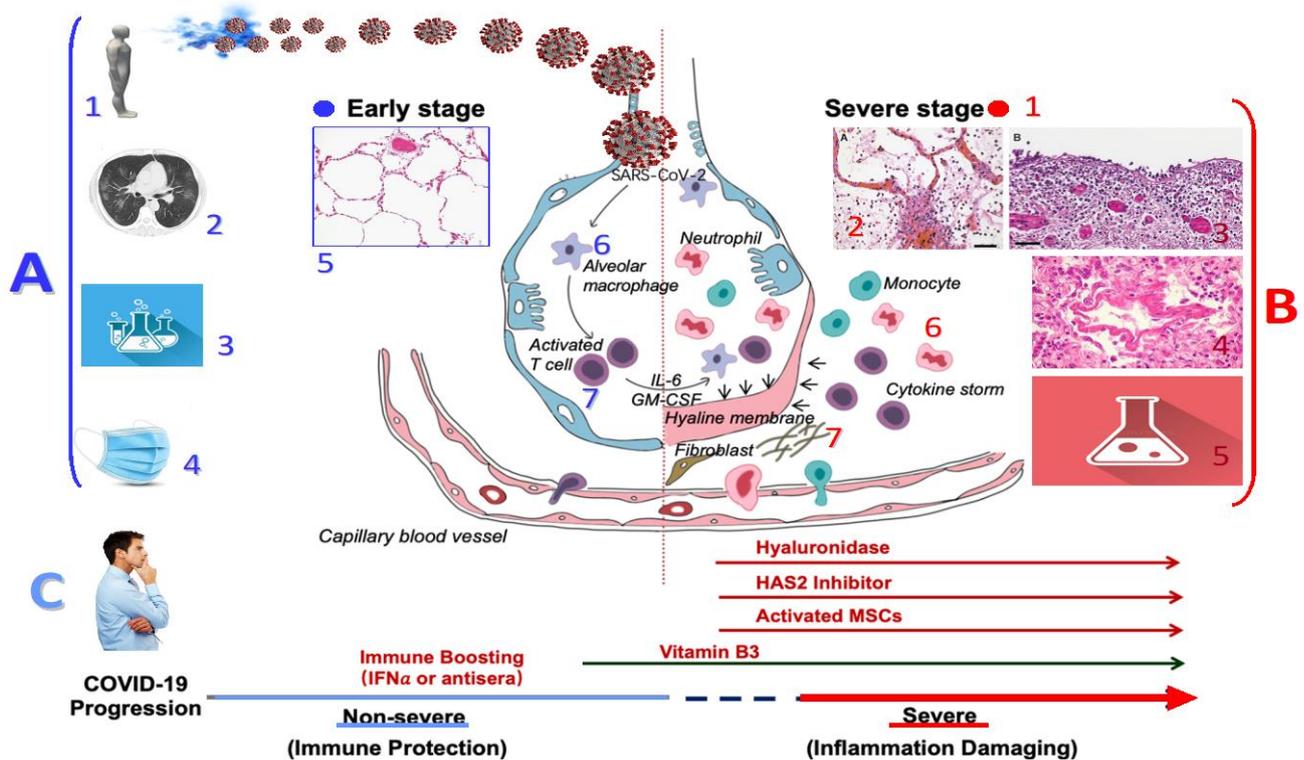
*-Lai D et al. Group 2 innate lymphoid cells protect lung endothelial cells from pyroptosis in sepsis. Cell Death Dis. 2018;9(3):369. Published 2018 Mar 6.*

*-Willinger T. Metabolic Control of Innate Lymphoid Cell Migration. Front Immunol. 2019;10:2010. Published 2019 Aug 22.*

Le cellule ILC (cellule linfoidi innate) sono residenti ed integrate nei tessuti epiteliali delle mucose dove svolgono il ruolo di "sentinelle immunitarie" . Strutturalmente sono equiparabili a linfociti che tuttavia non esprimono i recettori antigenici normalmente espressi dai linfociti T e cellule B. Producono svariate citochine che intervengono in numerosi processi immunitari ed in particolare, sostengono l'immunità adattativa attraverso un potenziamento dell'attività dei T CD4 Vengono considerati dei "registri", capaci di "modellare" le successive risposte immunitarie. In base alla produzione ed alla classe di citochine prodotte si individuano tre sottopopolazioni cellulari ILC1, ILC2, ILC3 che operano in totale sinergia con gli NK A livello polmonare le (ILC2) rappresentano la principale popolazione coinvolta (responsabile?) di non aver ostacolato l'espansione del COVID-19 nelle prime fasi della patologia (?) Pur svolgendo funzioni "sentinella" le ILC hanno la capacità di migrare e di prendere posizione in punti strategici in quei territori in cui si va organizzando un processo infiammatorio (attività homing) Questa loro migrazione ed il successivo posizionamento è diretto da segnali specifici Ad esempio, nell'intestino dove gli ILC sono esposti a un ambiente ricco di metaboliti dietetici, microbici ed endogeni, è stato dimostrato che l'acido retinico, (metabolita della vitamina A), favorisce l'homing intestinale di ILC1 e ILC3. Inoltre, studi recenti, hanno evidenziato che gli *ossisteroli* (metaboliti del colesterolo) regolano la migrazione delle ILC attraverso il recettore GPR183. *Sarà interessante, nel immediato futuro, valutare il ruolo effettivo delle ICL nel controllo e nella perdita dell'immunità adattativa nelle prime fasi dell'infezione da coronavirus.*

**To be continued...**

## SCENARIO 1



Lo scenario-I è costruito a partire dal lavoro: Shi Y et al COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020 May;27(5):1451-1454. Integrazioni grafiche : Disponibili in rete : (W) .Da banca immagini Tajana: ©GFT. IntegrazioneManuale § ; Integrazioni sinossi (#) .Aprofondimenti : [ ]

### A-Stadio uno (early stage) o dell' Immunità adattativa

**A-1** Ha inizio con la colonizzazione attraverso la mucosa nasale,orale e fessure oculari dell'orofarige prima e successivamente di tessuti che esprimono ACE. #1, 4,14,16

**A-2** L'avvenuta colonizzazione del polmone è la progressione dell'infezione è monitorabile attraverso tecniche di imaging; (W)

**A-3** Tamponi per rilevamento RNA COVID e/o antigeni capsidici (w)

**A-4** Messa in opera sistemi di protezione individuali; (w)

**A-5** Non sono evidenti modificazioni nella struttura dell'albero tracheo bronchiale fino ai sacchi alveolari (W)

**A-6** Presenza di macrofagi in progressiva attivazione # 5,20

**A-7** Attivazione T cell con produzione di molecole proflogogene

*Vedi Significato e rilevanza clinica della immunità adattativa*

*Dopo un periodo di incubazione, il virus COVID-19 potrebbe non dare sintomi gravi e nessun danneggiamento tessutale ipotizzabile come presumibile attivazione dei sistemi difensivi locali, e/o per le condizioni di una determinata predisposizione genetica a contrarre l'infezione*

### B-Stadio 2-3 (severe stage) o della Reazione flogistica B1#2

**B-2** Edema essudativo

**B-3** Infiltrato linfomonocitario/cellule giganti

**B-4** Membrane ialine #6

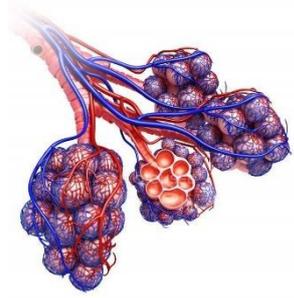
**B-5** Positività ai principali indicatori ematochimici di immunoflogosi (W)

**B-6** Cytochine storm #9

**B-7** Fibrosi interstiziale

### C- Ipotesi terapeutiche per interferire nella progressione da stadio 1 a 2.3 (Shi Y. 2020)

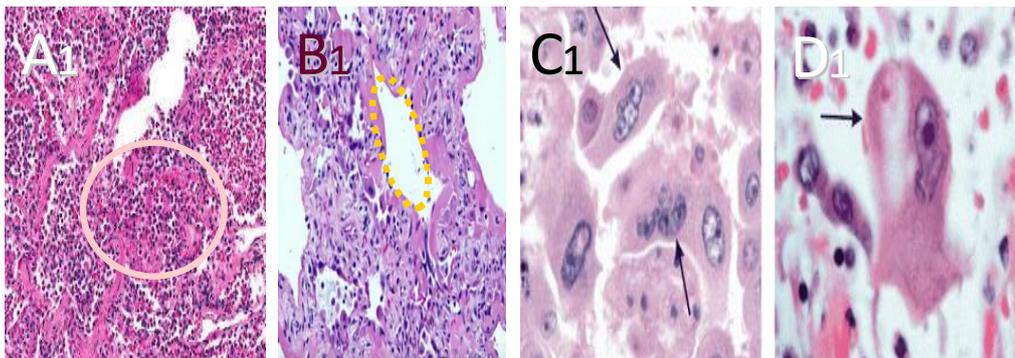
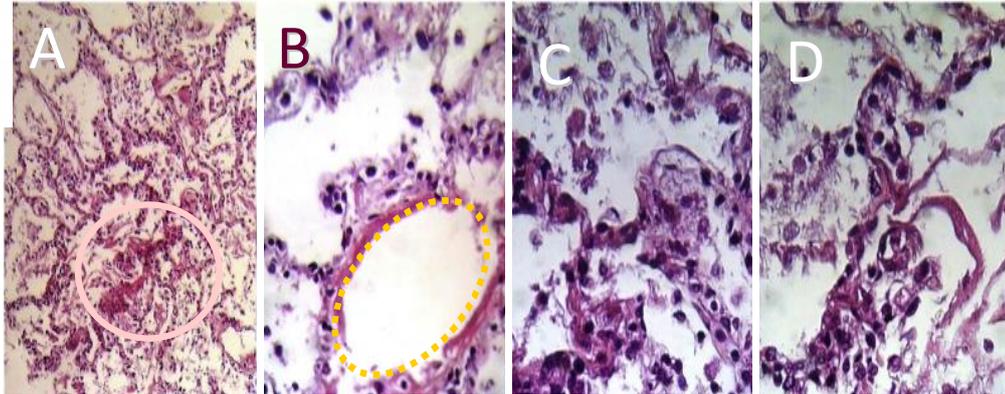
## SCENARIO 2



**FLOGOSI**

**IALINA**

**EFFETTO CITOPATICO**



### I principali reperti a livello del sacco alveolare:

A: Infiltrato flogistico stadi iniziali (*B*)

A1: infiltrato flogistico stadi avanzati (*H*)

B: Membrana ialina stadio avanzato (*B*)

B1: Membrana ialina stadio iniziale (*S*)

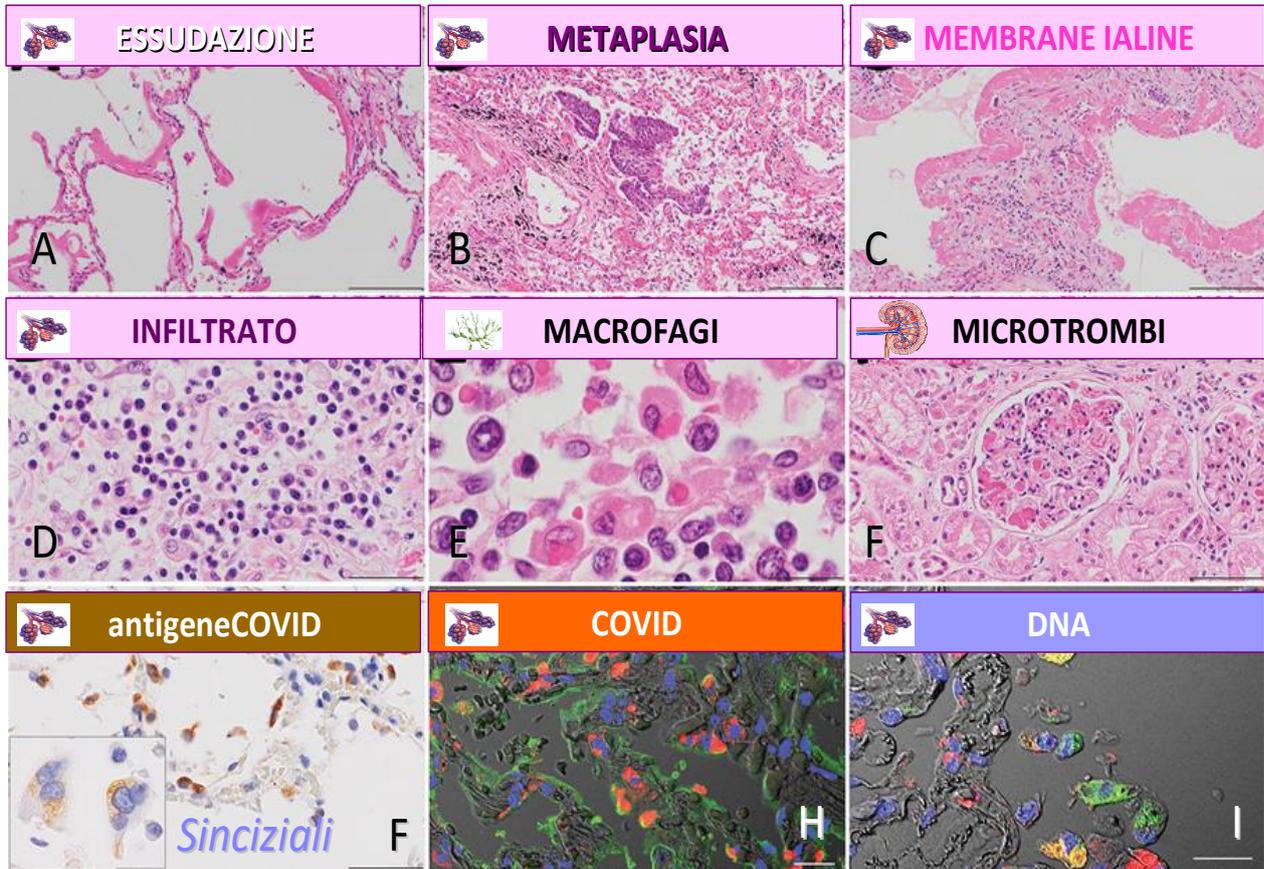
C-D: Effetto citopatico (*B*)

E: Iperplasia Pneumociti di tipo II, freccia: variazioni nucleari (*A*)

F: Iperplasia Pneumociti di tipo II, freccia accumulo fattori surfattanti (*A*)

Gli scenari sono costruiti a partire da immagini istologiche da autopsie eseguite su pazienti Covid-19 **A**-Europei (Ackerman.NEJM.20), **B**-Americani (Barton AJCP), **S**-Afroamericani (Sharon-Lancet), **H**-Cinesi (Huang Lancet), **W**-Da PUB-MED, **R** reference

## SCENARIO 3



A Danno alveolare diffuso in fase essudativa con prominente formazione di membrana ialina nei tessuti polmonari.

B, C) Desquamazione e metaplasia squamosa dell'epitelio (B) e membrane ialine organizzate (C), con fibrosi settale nelle lesioni della fase organizzativa nelle sezioni polmonari.

D) Infiltrato infiammatorio costituito prevalentemente da plasmacellule nei setti alveolari.

E) Macrofagi eritropagocitici evidenti nei linfonodi.

F) Numerosi microtrombi nel glomerulo nei reni.

G) Immunocolorazione (marrone) dell'antigene coronavirus 2 nelle cellule epiteliali alveolari.

Inserto: cellule sinciziali multinucleate;

H, I) Doppia colorazione immunofluorescente per sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (rosso) con marker di cellule epiteliali

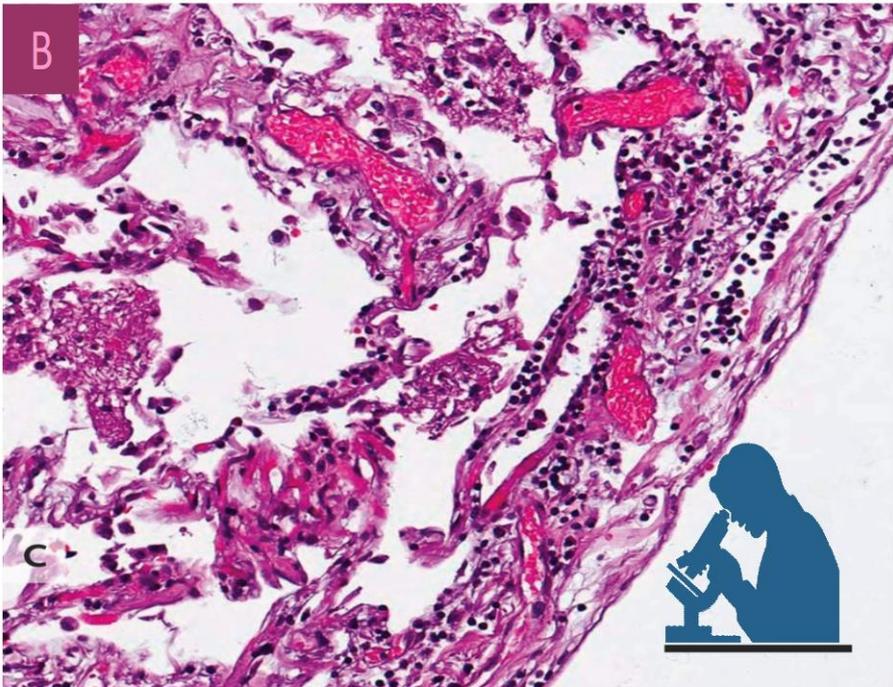
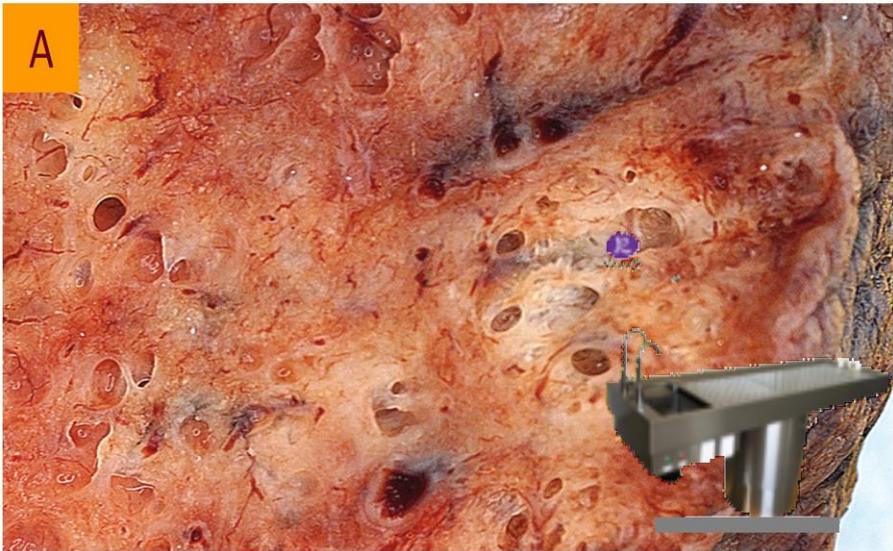
(H; colorazione dell'antigene della membrana epiteliale, verde); marcatore di macrofagi

(I; colorazione anticorpale anti-CD68, verde) nella stessa cellula.

Colorazione con acido nucleico TO-PRO-3 (blu) e contrasto differenziale.

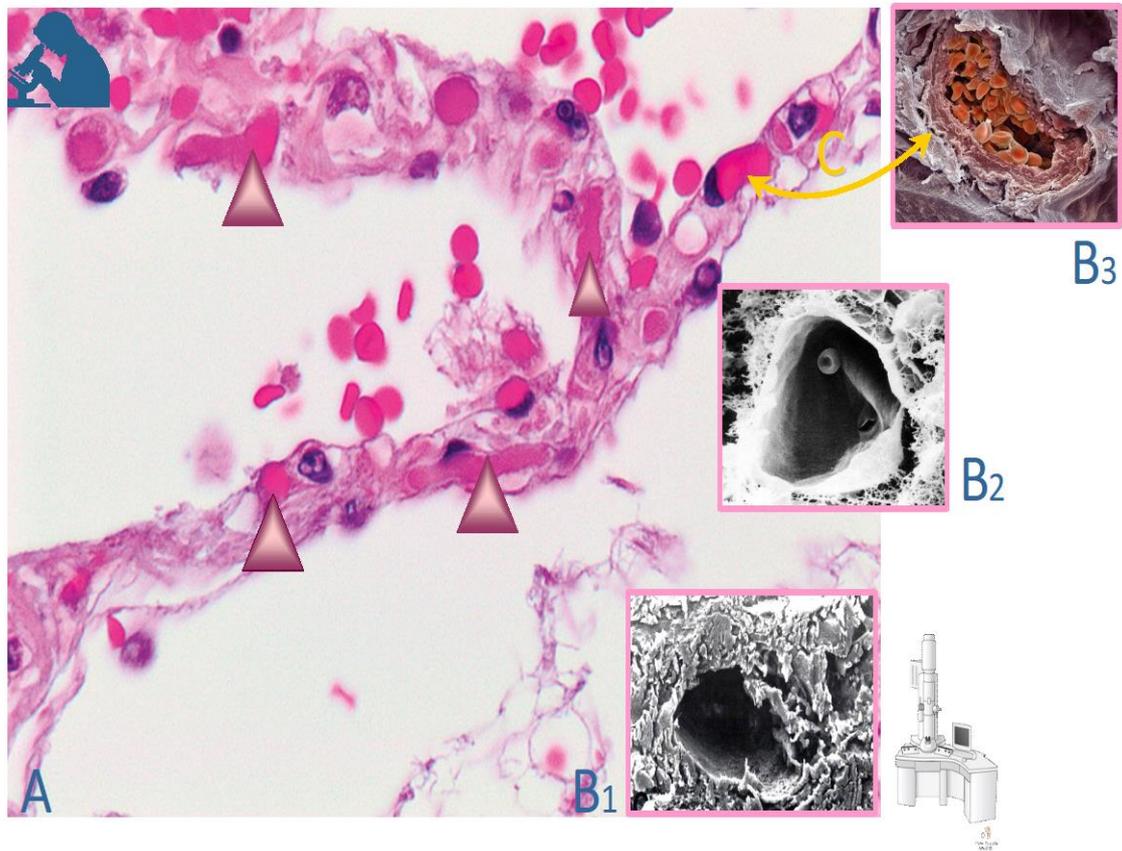
Modificato da Takuya et al ClinicoPathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan EID journal Volume 26, Number 9—September 2020

SCENARIO 4



DIDA

## SCENARIO 5



**Modificato da Ackerman M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. NEJM 21 may 2020**

Presenza di microtrombi all'interno dei capillari settali (A)

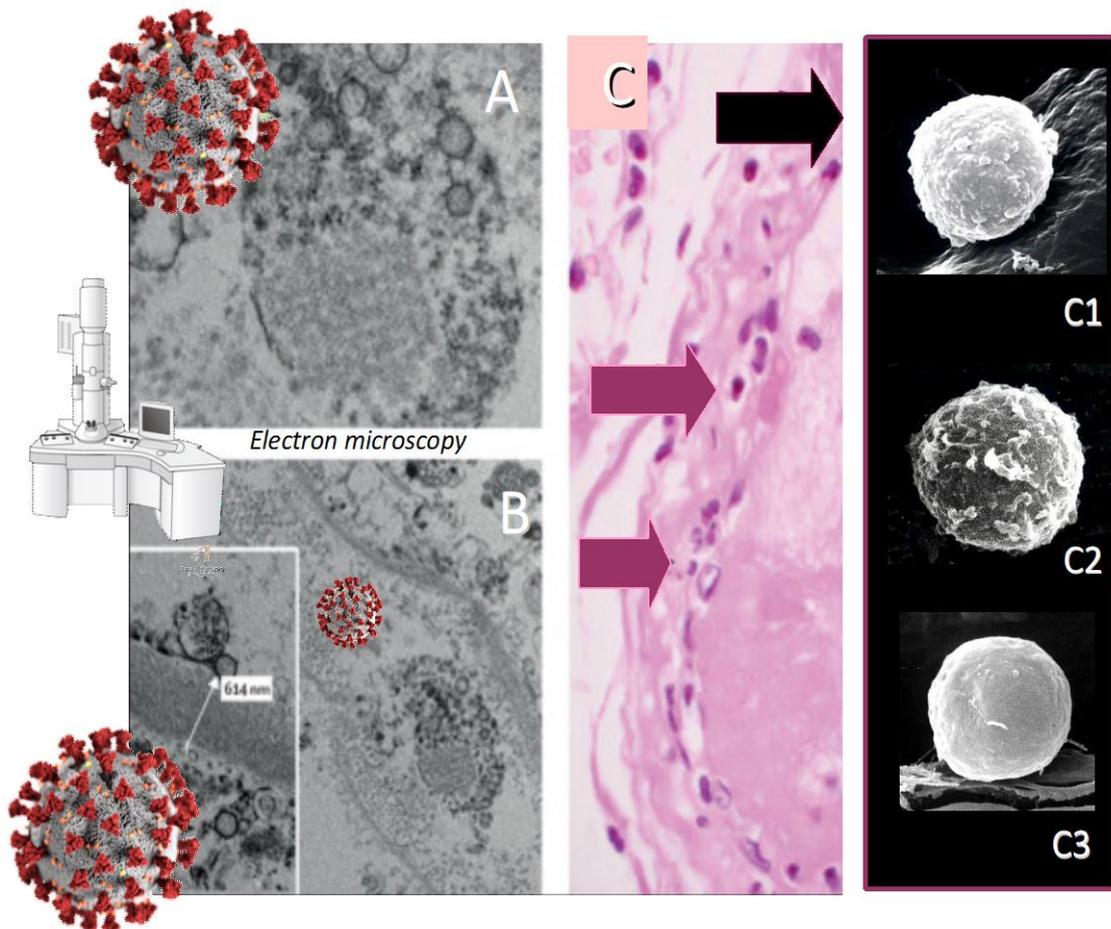
Le frecce indicano capillari continui trombizzati .

B1-Capillare continuo vuoto

B2-Capillare continuo con un singolo globulo rosso

B3-capillare continuo congesto

## SCENARIO 6



## Localizzazione intravasale di Covid-19

A-particelle virali nelle cellule endoteliali degli anse capillari glomerulari.

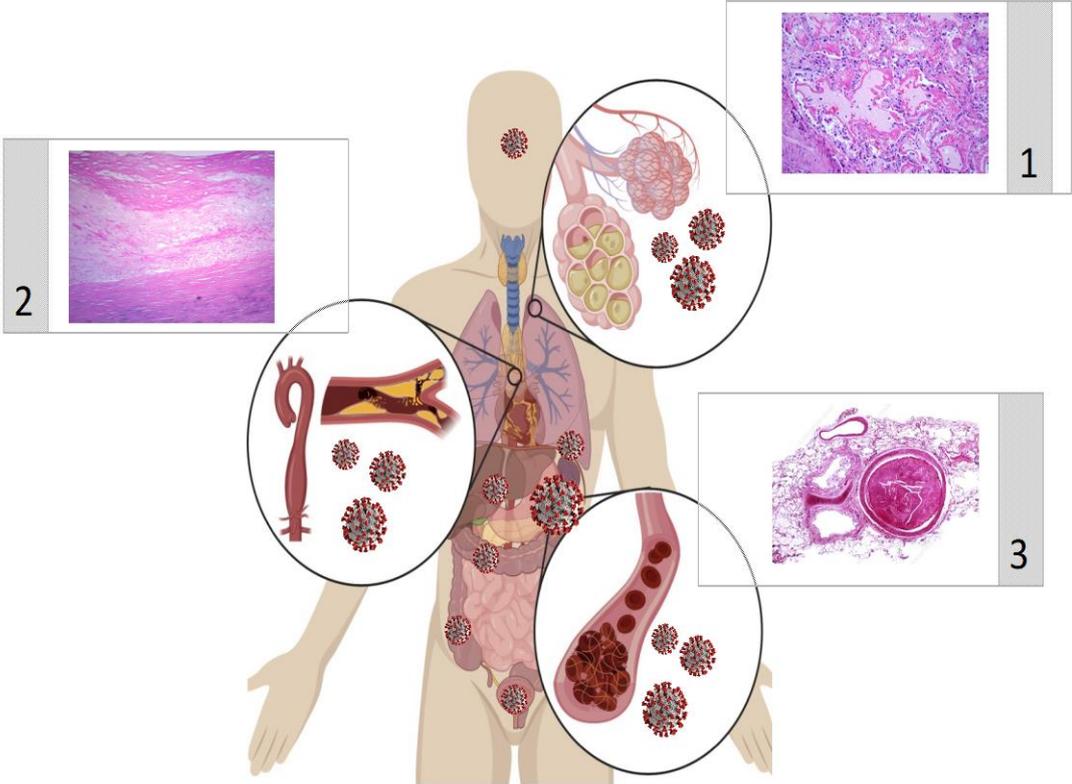
B-membrana basale glomerulare con cellula endoteliale e una particella virale

C-infiltrazioni di cellule linfomonociti all'interno dell'intima

C1,C2, C3- Linfomonociti isolati. Microscopia elettronica a scansione (archivio Tajana)

Modificato da Varga Z. et al **Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19** 2020 May 2;395(10234):1417-1418

SCENARIO 7



***WORK in Progress***

***To be continued....***

# E. Quali comorbidità nel bambino con COVID-19 severo?

## E1. COVID-19 e Diabete ( R. Limauro, V. Memoli )

Al momento, per quanto riguarda il Diabete mellito tipo 1 (DMT1), la letteratura indica la necessità di ottenere il miglior controllo glicemico possibile per evitare il rischio di chetoacidosi (Sichuan Da.2020, Ehrmann D 2020) che porterebbe ad un aggravamento in un paziente esposto a situazioni di estrema criticità in caso di contagio da SARS-CoV-2. E', inoltre, segnalato che l'uso della cloroquina in pazienti affetti da DMT1 e ricoverati per COVID-19 è in grado di indurre crisi ipoglicemiche: questo dato è da tener presente in caso di scelta terapeutica di questo tipo ( M. Baretic 2020). Infine va segnalata l'opportunità di uso della telemedicina per il controllo di pazienti diabetici ed in isolamento domiciliare ( Satish K.2020 ).

Nel Diabete tipo 2 invece, il cattivo controllo glicemico influisce negativamente sulla funzione immunitaria ed aumenta, in genere, il rischio di morbilità e mortalità in tali pazienti, come avvenuto durante la pandemia di influenza A H1N1( J. Casqueiro 2012) , quando la presenza del diabete ha triplicato il rischio di ricovero in ospedale e quadruplicato il rischio di accesso in terapia intensiva.

Nella Repubblica Cinese, a Wuhan, le principali comorbidità associate alla morte del paziente erano l'ipertensione (53,8%), il diabete (42,3%) e precedenti malattie cardiache (19,2%) ( Deng 2020 ).

Mancano dati relativi alla popolazione generale (non sintomatici), ma presumendo una prevalenza alta o molto alta nella comunità, ciò porterebbe a una sovrastima della mortalità per caso ( Puig 2020 ). Tra le persone di 60 anni e oltre, la mortalità è stata segnalata essere del 14,8% in quelli > 80 anni, 8% per quelli tra 70 e 79 anni e 3,6% nel gruppo di 60-69 anni. Rispetto ai pazienti non in terapia intensiva, i pazienti in condizioni critiche sono più anziani (età mediana 66 contro 51 anni) e presentano più comorbidità precedenti (72% vs. 37%) (Wang,2020 ).

I possibili meccanismi sottostanti alle complicanze del COVID-19 sono trattati nella sezione "COVID-19 ed obesità" ed aumentano la suscettibilità alla patologia determinando una più alta affinità cellulare per legare e permettere l'ingresso del virus, una riduzione della clearance virale, una diminuzione della funzione T cellulare, un aumento della "iperinfiammazione" e della tempesta citochinica e la presenza di malattia cardiovascolare (Muniyappa 2020 )

### Prevenzione

Può essere consigliabile il contatto con gli operatori sanitari, come gli endocrinologi nel caso del Diabete di tipo 1, includendo anche specialisti di medicina interna e medici di medicina generale per i pazienti Diabetici di tipo 2. Tuttavia, gli appuntamenti di routine di persona non sono raccomandati

per le persone con diabete, in quanto dovrebbero evitare la folla (sale di attesa). Pertanto, raccomandiamo telefonate, videochiamate ed e-mail come modo principale per i pazienti di tenersi in contatto con il loro team di operatori sanitari, al fine di garantire un controllo ottimale della malattia. Inoltre, si consiglia di garantire un'adeguata scorta di farmaci e forniture per il monitoraggio della glicemia durante il periodo di isolamento (Puig 2020).

### **Pazienti Diabetici affetti da COVID-19**

Le persone con diabete che sono infette da COVID-19 possono sperimentare un deterioramento del controllo glicemico durante la malattia, come in qualsiasi altro episodio infettivo

L'implementazione di "Regole per i giorni di malattia" è quindi obbligatoria per superare la potenziale scompenso del diabete. È inoltre obbligatorio contattare il team dell'operatore sanitario via telefono, e-mail o videoconferenza in caso di possibili sintomi di infezione da COVID-19 al fine di chiedere una consulenza in merito alle misure per evitare il rischio di deterioramento del controllo del diabete o la possibilità di rivolgersi a un altro specialista (pneumologo o medico delle malattie infettive) o nei servizi di emergenza dell'ospedale di riferimento per evitare la più grave complicazione sistemica dell'infezione virale stessa (Puig 2020).

## **E2. Covid 19 ed obesità ( R. de Franchis, R. Limauro )**

Non esistono in letteratura, al momento, strette correlazioni tra l'infezione da COVID-19 e l'obesità in età pediatrica. E' presente invece molta preoccupazione legata alla riduzione dell'attività fisica (1) causata dall'isolamento domiciliare.

Nonostante l'affermazione da parte della Società Europea di Endocrinologia circa "la mancanza generale di dati sull'impatto di COVID-19 nelle persone affette da obesità" (2), la letteratura (peraltro recentissima) mostra possibili correlazioni, relative allo stato di infiammazione generale che è oramai ben noto essere presente nell'organismo delle persone obese, che può associarsi ad una ritardata e inefficace risposta immune (3). Quest'ultima può diventare cruciale in una persona affetta da COVID-19, anche nella fascia pediatrica.

Gli allarmi in età pediatrica legati all'associazione covid-obesità sono quindi sostanzialmente due: 1) obesità come effetto della sedentarietà e 2) inadeguata risposta al COVID-19 derivante dalla condizione di obesità. Si rischia ovviamente di cadere in un circolo che può divenire vizioso.

I dati italiani dell'Istituto Superiore di Sanità (4) indicano che il 99% dei decessi è occorso in presenza di patologie preesistenti e non comunicate, quali obesità, diabete mellito tipo 2, malattia cardiaca, danno renale o neoplasie. La presenza contemporanea e confondente di obesità e diabete ha reso problematica la definizione in particolare del ruolo indipendente dell'obesità. Altri studi mostrano un aumento dell'accesso a reparti di terapia intensiva, causati da COVID-19 in funzione della gravità

dell'obesità (5,6). Inoltre l'obesità sembra essere ritenuta fattore di rischio per l'accesso in ospedale per pazienti di età inferiore ai 60 anni (7).

I possibili meccanismi fisiopatologici sono:

La SARS da COVID-19 è legata al angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), recettore per l'invasione intracellulare e il meccanismo per il severo danno polmonare è stato postulato essere mediato dall'attivazione del sistema renina angiotensina (8) ed il suo bloccaggio è stato proposto come potenziale trattamento per il COVID-19 (9). L'attivazione complessiva dell'asse angiotensin converting enzyme (ACE)/angiotensin II (Ang II)/type 1 angiotensin 2 receptor (AT1R) RAS gioca un ruolo importante nella fisiopatologia dell'obesità e della deposizione del grasso viscerale correlato al rischio cardiaco. L'interazione tra il sistema RAS, il tessuto adiposo ed il COVID-19 può parzialmente spiegare la più elevata morbilità e rischio di mortalità nei pazienti obesi (10), anche se il ruolo del sistema va meglio chiarito.

La presenza del recettore DPP4, (proteina transmembranale presente nel tessuto adiposo, Human dipeptidyl peptidase ) ,è stata identificata come recettore funzionale per la spike protein of the MERS-Co-V (11). L'inibizione della DPP4 può giocare un ruolo nella risposta immune al COVID-19 riducendo l'attività infiammatoria e sopprimendo la proliferazione T-cellulare e la secrezione delle citokine pro-infiammatorie, quali interleukina 6 (IL6) e 10 (12).

## **Il ruolo del Pediatra di Famiglia**

Quale dunque il ruolo del Pediatra di Famiglia? il ruolo essenziale del Pdf anche in questo momento storico è legato alla necessità di guidare la madre su quale debba essere l'alimentazione corretta del bambino, spingendola ad organizzare giochi in casa che riescano a stimolare il bambino al movimento, cogliendo l'occasione per coinvolgerlo nella preparazione dei cibi, spiegandogli l'importanza di una composizione del pasto corretta. La necessità di trascorrere più tempo a casa con il proprio figlio può trasformarsi nell'opportunità di cucinare insieme nuovi piatti sani, evitando il ricorso a "cibo spazzatura" che comprometterebbe lo stato di salute del piccolo. La diffusione di una alimentazione corretta, da parte del Pdf, e lo stimolo ad una costante attività fisica, sono momenti fondamentali nella crescita di un bambino che potrebbero rivelarsi, alla lunga, strategie vincenti anche per il COVID-19.

### **Bibliografia**

1. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020 Mar;51(2):146-150. doi: 10.12182/20200360606.
2. Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes. Ehrmann D, Kulzer B, Roos T, Haak T, Al-Khatib M, Hermanns N. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 May;8(5):436-446
3. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVID-19 pandemic? Maja Baretic. Diabetes Metab Syndr. 2020 Apr 13.

4. Managing New-Onset Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic: Challenges and Opportunities Satish K. Garg, MD,<sup>1</sup> David Rodbard, MD,<sup>2</sup> Irl B. Hirsch, MD,<sup>3</sup> and Gregory P. Forlenza, MD. *Diabetes Technology & Therapeutics* Volume 22, Number 6, 2020
5. J. Casqueiro, J. Casqueiro, C. Alves, Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16(Suppl 1), S27–S36 (2012). <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253>
6. S.-Q. Deng, H.-J. Peng, Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J. Clin. Med.* 9(2), 575 (2020)
7. COVID-19 and Endocrine Diseases. A Statement From the European Society of Endocrinology M Puig-Domingo 1, M Marazuela 2, A Giustina 3. *Endocrine.* 2020 Apr;68(1):2-5.
8. D. Wang, B. Hu, C. Hu, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* (2020). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
9. Perspective: COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. Ranganath Muniyappa and Sriram Gubbi. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Mar 31
10. -Handbook of Covid-19 Prevention and treatment. The first affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine Compiled According to Clinical Experience. 2020

### **E3. SARS-CoV-2 e Bambino Allergico. L' Asma Allergico favorisce il COVID-19 o aumenta il rischio di malattia più grave ?**

**( L. Cioffi, S. Iasevoli )**

Al momento non vi sono evidenze che identificano l'asma pediatrico come fattore di rischio per COVID 19, sia come fattore favorente la malattia che come rischio vero e proprio di gravità. Una metanalisi in corso di pubblicazione, comparsa su medRxiv, condotta dal gruppo di Castro Rodriguez cerca di rispondere a questi quesiti. L'obiettivo principale era identificare se l'asma, la più comune malattia respiratoria cronica nei bambini, potesse essere un fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2 o per la gravità di COVID-19 nella popolazione pediatrica. Gli autori hanno condotto una ricerca sistematica della letteratura in tre fasi: in primo luogo, hanno cercato su PubMed, EMBASE e CINAHL usando i termini "SARS-CoV-2 OR COVID-19" e "revisione sistematica" in "bambini 0-18 anni" per trovare revisioni sistemiche sull'argomento e quindi rivedere gli studi primari inclusi in tali revisioni. In secondo luogo, hanno cercato su PubMed "COVID-19 OR SARS-CoV-2" e "asma o respiro sibilante", per trovare direttamente studi su asma / respiro sibilante e COVID-19, e valutare se includessero popolazioni pediatriche. Nella prima ricerca, sono state trovate otto revisioni sistematiche, di cui cinque eseguite nella popolazione pediatrica; dopo aver esaminato 67 studi primari gli autori non hanno trovato dati sull'asma pediatrico come comorbidità per COVID-19. Nella seconda ricerca hanno trovato 25 risultati in PubMed, dei quali cinque hanno riferito asma negli adulti, ma nessuno ha incluso dati sui bambini. Nella terza ricerca 14 prestampate in MedRxiv sono state identificate con dati sull'asma, ma ancora nessuna con dati pediatrici. Gli autori hanno trovato solo un rapporto del CDC degli Stati Uniti che afferma che bambini 40/345 (~ 11,5%) con dati su condizioni croniche avevano "malattie polmonari croniche tra cui l'asma". Nessuno degli studi primari esaminati ha riportato asma o respiro sibilante ricorrente come comorbidità o fattore di

rischio per COVID-19. Invece, alcuni di questi studi hanno riportato la giovane età (in particolare i bambini di età inferiore a 1 anno) come gruppo con COVID-19 più grave. Uno studio cinese ha riportato condizioni croniche non respiratorie (idronefrosi, leucemia sottoposta a chemioterapia e intussuscezione) in 3 bambini che hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e la ventilazione meccanica. Un decesso si è verificato in un bambino di 10 mesi con intussuscezione. Sfortunatamente, i due studi cinesi più ampi su pazienti pediatrici, Dong et al. [18] (2.413 bambini) e Wu e MacGoogan ( 965 bambini ) non hanno riportato dati clinici sufficienti per identificare comorbidità o fattori di rischio per la gravità di COVID-19. Nell'indagine tedesca su 33 bambini ospedalizzati, 4 bambini su 22 (18%) presentavano "comorbidità respiratorie" senza ulteriori dettagli. Nella revisione di Rodriguez gli autori trovano solo un rapporto che descrive asma e respiro sibilante ricorrente come un potenziale fattore di rischio per COVID-19 nei bambini. È importante sottolineare che nessuno dei più importanti studi epidemiologici in età pediatrica ha riportato risultati clinici o caratteristiche sottostanti per poter valutare se l'asma - o altre malattie polmonari croniche - costituisca un fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2. D'altro canto il COVID-19 colpisce principalmente i polmoni e di conseguenza diverse linee guida internazionali hanno designato alcune condizioni respiratorie come un potenziale fattore di rischio per una malattia grave. Le linee guida cinesi affermano che "i bambini con condizioni sottostanti (come cardiopatia congenita, ipoplasia polmonare bronchiale, anomalia del tratto respiratorio, con livello di emoglobina anormale, malnutrizione grave), o con deficienza immunitaria o stato immuno - compromesso possono diventare casi gravi". Recentemente la EAACI ha dichiarato che i pazienti pediatrici con asma (asma particolarmente grave o non controllato) e immunodeficienza sono ad aumentato rischio di sviluppare COVID-19 grave. Questa posizione era basata più sul buon senso che su prove certe. Quindi esistono pochi dati certi che definiscono l'asma infantile (o altre malattie respiratorie pediatriche) come un fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2 o per la gravità di COVID-19.

## QUALE COMPORTAMENTO DEVE AVERE IL BAMBINO ASMATICO NELLA GESTIONE DELLA SUA ASMA?

A queste domande ha risposto Il gruppo di allergologi che fa parte delle revisioni GINA :

- I soggetti con *asma bronchiale* devono continuare tutti i loro farmaci per inalazione, compresi i corticosteroidi inalanti, come prescritto dal loro medico.
- In *caso di attacchi acuti di asma*, i pazienti devono seguire un breve ciclo di corticosteroidi orali, se indicato nel loro piano d'azione per l'asma o dal proprio medico, per prevenire gravi conseguenze.
- In rari casi, i pazienti con *asma grave* potrebbero richiedere un trattamento a lungo termine con corticosteroidi orali (OCS) in aggiunta ai loro farmaci per inalazione. Questo trattamento deve essere continuato nella dose più bassa possibile in questi pazienti a rischio di attacchi / esacerbazioni gravi.
- Le terapie biologiche dovrebbero essere utilizzate nei pazienti con asma grave al fine di limitare il più possibile la necessità di OCS.
- I nebulizzatori dovrebbero, ove possibile, essere evitati in caso di attacchi acuti a causa dell'aumentato rischio di diffusione di COVID-19 ad altri pazienti, a medici, infermieri e altro personale).
- L'inalatore di dose misurata sotto pressione (pMDI) tramite un distanziatore è il trattamento preferito durante gli attacchi gravi. (I distanziatori non devono essere condivisi in casa )
- Mentre un paziente è in trattamento per un grave attacco, la terapia di mantenimento deve essere continuata a casa e/o in ospedale per il periodo prescritto.

- I test di *spirometria di routine* devono essere sospesi per ridurre il rischio di trasmissione virale e, se assolutamente necessario, devono essere prese adeguate misure di controllo delle infezioni. (munirsi di adeguati DPI, distanziamento di almeno 1.8 m dal bambino che esegue il test e preferibilmente di spalle, usare boccagli monouso con filtri, togliersi i guanti solo dopo aver effettuato la prova, secondo le modalità di svestizione)

## E la Rinite Allergica ?

Al momento, come per l'asma, non vi sono evidenze che la rinite allergica sia un fattore di rischio per Covid 19 I pazienti con *rinite allergica* devono continuare a prendere i loro corticosteroidi nasali, come prescritto dal loro medico

### ARIA MASK GRUP

**With the current knowledge, in patients with COVID-19 infection, intra-nasal corticosteroid (including spray) can be continued in allergic rhinitis at the recommended dose**

**Stopping local intra-nasal corticosteroid is not advised.** Suppression of the immune system has not been proven and more sneezing after stopping means more spreading of the Corona virus

**These recommendations are conditional since there is a paucity of data and they should be revised regularly with new knowledge**

Non vi sono evidenze per la sospensione degli antistaminici e del vaccino desensibilizzante

### Bibliografia:

1. Asthma and COVID-19 in children – a systematic review and call for data Jose A. Castro-Rodriguez et all. medRxiv pre-print doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090845>.this version posted May 8, 2020
2. GINA : Global initiative for asthma March 25 2020 <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/>
3. Inhaled corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement ARIA MASK STUDYGRUP

(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)

## **F. Quale terapia nel bambino con COVID-19 ? ( L. Cioffi )**

### **F1. Ci sono protocolli terapeutici standardizzati per il bambino affetto da COVID-19?**

**Ad oggi, non esistono dei protocolli standardizzati in pediatria specifici per il COVID-19.** La letteratura scientifica non fornisce al momento indicazioni chiare sulle terapie somministrabili ai pazienti affetti da COVID-19, sia nella fase di degenza sia nella fase di dimissione o di isolamento domiciliare (pazienti positivi al tampone o altamente sospetti).

Attualmente sono utilizzati farmaci resi disponibili per COVID-19 al di fuori delle indicazioni terapeutiche, utilizzabili empiricamente con schemi e protocolli terapeutici suggeriti da società scientifiche, enti regolatori, che però spesso non sono sovrapponibili.

**L'insorgenza della polmonite interstiziale è rara nei pazienti pediatrici (Xia et al.), con insorgenza apparentemente eccezionale di quadri di ARDS grave.**

#### **Quadro generale**

L'infezione da COVID-19 determina un quadro clinico molto variabile, con un decorso benigno nell'80 % dei pazienti affetti. Tuttavia, una complicanza grave e spesso letale è rappresentata dallo sviluppo della sindrome di insufficienza respiratoria nei vari gradi definiti di ARDS.

#### **Trattamento generale**

Le strategie di trattamento generali comprendono il riposo a letto e il trattamento di supporto; garantire un apporto calorico e idrico sufficiente; mantenimento dell'equilibrio elettrolitico dell'acqua e omeostasi; monitoraggio della frequenza respiratoria e dove sia possibile la saturazione di ossigeno

**CONTROLLO DELLA FEBBRE:** controllo della temperatura con paracetamolo 15-20 mg/ kg /die (al momento non vi è nessuna controindicazione all'uso dell'Ibuprofene a meno che non si abbia il sospetto di una polmonite, in tal caso determinerebbe maggiore incidenza della catena citochinica polmonare. Ma questo dato è rilevabile anche per le altre forme di polmoniti).

**TERAPIA DI SUPPORTO:** Alcuni studi hanno messo in evidenza un'azione della vitamina D nel ridurre l'espressione delle citochine, in particolare IL6 e riduzione della progressione verso la fibrosi. La Vitamina E gioca un ruolo importante nel ridurre lo stress ossidativo e lega i radicali liberi comportandosi come un antiossidante. Un deficit di vitamina E provoca una intensificazione delle alterazioni cardiache da coxsackie virus B3. La Vitamina C per il suo effetto antiossidante, gli omega 3 e i PUFA mitigano la replicazione virale del virus dell'influenza.

## F2. Approccio Terapeutico a pazienti con Polmonite/Ards da COVID-19

L'uso della terapia antibiotica è discussa solo in caso di fondato sospetto di polmonite per evitare sovrapposizioni batteriche (*S.pneumoniae*, batteri intracellulari, *Mycoplasma*) e si utilizza l'associazione Ac.clavulanico/amoxicillina:80/100 mg/kg/die in 3 somministrazioni per 5-7 giorni e/o Azitromicina:10 mg/kg/die primo giorno 5 mg/kg/die dal secondo al quinto giorno .L'uso dell'azitromicina è giustificato dal fatto che la molecola non solo ha una spiccata azione antibatterica ma anche un'azione anti infiammatoria con riduzione delle citochine proinfiammatorie, come IL6, e secondo alcuni autori ridurrebbe anche la replicazione virale.

Al momento le basi per il trattamento dell'infezione da COVID si sono sviluppate su **4 diverse strategie:**

- 1) trattamento immunosoppressivo/immunomodulante**
- 2) trattamento anti-virale**
- 3) prevenzione complicanze trombo-emboliche**
- 4) assistenza respiratoria**

### **Razionale per l'Uso della terapia antiinfiammatoria/immunomodulante nei pazienti COVID-1**

Dai dati disponibili in letteratura si evidenzia in modo chiaro la correlazione tra la persistenza dell'elevazione degli indici di flogosi e la progressione del danno polmonare con esito fatale nei pazienti con COVID-19 (Zhou et al).

Nel corso delle ultime settimane è apparso evidente come un **approccio anti-infiammatorio precoce** nei pazienti che sviluppano il quadro di polmonite interstiziale si stia rilevando cruciale al fine di prevenire il danno polmonare che porta ad insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione assistita

### **Idrossiclorochina**

L'idrossiclorochina (HCQ) è uno dei farmaci frequentemente utilizzati per il trattamento della malattia polmonare interstiziale (ILD) nei bambini **Questo uso è off-label e questo è uno dei pochi lavori in letteratura che hanno fatto una metanalisi za dell'HCQ nei bambini.** Pertanto, è stata effettuata una ricerca bibliografica sull'uso di cloroquina (CQ) e HCQ in queste condizioni. Ottantacinque casi clinici e piccole serie nel periodo dal 1984 al 2013 sono stati identificati in cui i bambini con diverse diagnosi di ILD sono stati trattati con CQ o HCQ, a volte in combinazione con altri farmaci tra cui gli steroidi. Una risposta favorevole a HCQ o CQ è stata riportata in 35 casi, mentre negli altri casi l'effetto è stato negativo o

non chiaro. **La dose di HCQ è stata compresa tra 5 e 10 mg / kg di peso corporeo / giorno (in peso / giorno).** Non sono stati condotti studi di farmacocinetica. Il profilo degli effetti collaterali nei bambini sembrava essere simile a quello negli adulti. Sono stati segnalati più spesso sintomi gastrointestinali. Tre pazienti hanno sviluppato alterazioni della retina durante il trattamento con CQ, mentre in nessuno dei pazienti trattati con alterazioni della retina dell'HCQ sono stati segnalati. Sulla base di casi retrospettivi e di piccole serie l'uso di HCQ nel bambino potrebbe essere classificato come sicuro. Poiché non sono disponibili dati prospettici sull'efficacia e la sicurezza di HCQ nei bambini è necessaria una raccolta sistematica. Ciò può essere ottenuto da registri basati sul web come la piattaforma di gestione europea per le malattie polmonari interstiziali dell'infanzia. Indagini prospettiche e controllate di HCQ in bambini sono necessarie.

Recenti studi hanno evidenziato il ruolo della cloroquina e dell'idrossicloroquina nella modulazione della risposta infiammatoria polmonare, nonché della clearance virale. L'FDA ha recentemente autorizzato il loro utilizzo nell'infezione da COVID-19 anche in età pediatrica (Bambini/adolescenti: 4-6 mg/kg per 7-10 giorni). Purtroppo questo è un farmaco con rilevanti effetti collaterali ( a livello cardiaco con prolungamento del tratto QTc e gravi aritmie ), e per tale ragione il suo uso, soprattutto se in associazione con l'azitromicina, deve essere sottoposto ad attento monitoraggio sia clinico che elettrocardiografico

#### **- Cortisonici**

L'uso dello steroide è stato sconsigliato nelle prime settimane di epidemia in Italia. Tuttavia tali indicazioni non sembrano supportate da evidenze convincenti. Al contrario: **le linee diffuse delle Autorità Cinesi sulla gestione dei pazienti COVID-19 lo raccomandano nei pazienti che sviluppano una forte componente infiammatoria ("Handbook of COVID-19 and treatment")**. Un recente studio retrospettivo sui pazienti COVID-19 ha evidenziato il ruolo protettivo dell'uso dello steroide nei pazienti che hanno sviluppato ARDS (Wu C et al, JAMA). Un altro studio cinese ha evidenziato il suo favorevole utilizzo anche nella fase precoce della malattia (Wang et al). **Quindi alcuni comitati scientifici ( IRCCS Gaslini ad esempio) sostengono l'indicazione all'utilizzo precoce dello steroide nei pazienti che presentano la polmonite severa da COVID-19. (Metilpredisolone Giovani adulti: 40 mg x 2 da incrementare a 80 mg x 2, se non risposta clinica entro 48 ore; Bambini: 1 mg/kg/die, da incrementare a 2 mg/kg/die se non risposta clinica entro 48 ore )**

#### **- Farmaci biologici anti-citochine**

Alcune esperienze preliminari in Cina hanno evidenziato l'effetto dell'inibizione di IL-6 con farmaci biologici (Tocilizumab) nella ARDS da COVID-19 (Xu et al.). Tale risposta sembra essere confermata su casi aneddotici e casistiche trattate con farmaco ad uso compassionevole in queste settimane in Italia. Oltre al Tocilizumab, per cui sono state avviate in Italia 2 sperimentazioni cliniche, in queste settimane si sono praticate altre strategie terapeutiche con farmaci analoghi, come gli inibitori di interleuchina IL-1 e interferone gamma. Anche per queste molecole sono appena state avviate delle sperimentazioni approvate da AIFA.

Alla luce dell'esperienza maturata in questi anni nel trattamento delle malattie da attivazione macrofagica molti autori sostengono l'indicazione primaria agli inibitori di IL-1 nei soggetti in età pediatrica con forme precoci di ARDS.

## **Trattamento anti-virale**

Al momento attuale nessuno dei trattamenti con farmaci specificamente antivirali ha dato grandi risultati.

#### **- INTERFERONE ALFA**

L'IFN- $\alpha$  è un farmaco antivirale ad ampio spettro, che potrebbe inibire la sintesi dell'RNA virale e inibire la replicazione e la diffusione virale. L'IFN- $\alpha$ , combinato con ribavirina, un farmaco antivirale in grado di interferire con la sintesi degli acidi nucleici (DNA e RNA) dei virus, potrebbe ridurre la replicazione virale. Shen . et all. sulla scorta di altre esperienze in corso di bronchiolite o polmoniti virali del bambino ha suggerito l'uso dell'interferone- $\alpha$  per ridurre la carica virale nella fase iniziale dell'infezione, il che può aiutare ad alleviare i sintomi e abbreviare il decorso della malattia. l'uso raccomandato è il seguente:

1. Aerosol con interferone- $\alpha$ : interferone- $\alpha$  200.000–400.000 UI / kg o 2-4  $\mu$ g / kg in 2 ml di acqua sterile, una nebulizzazione due volte al giorno per 5-7 giorni;
2. Spray interferone- $\alpha$ 2b per via nasale: applicato per popolazioni ad alto rischio con uno stretto contatto con sospetti pazienti infetti 2019-nCoV o quelli nella fase iniziale con solo sintomi del tratto respiratorio superiore.

I pazienti devono usare 1-2 spray per narice e 8-10 spruzzi sull'orofaringe. La dose di interferone- $\alpha$ 2b per iniezione è di 8000 UI, una volta ogni 1-2 ore, 8-10 spruzzi / giorno per un ciclo di 5-7 giorni. **L'IFN- $\alpha$  è controindicato nei pazienti con funzionalità epatica anormale. Nei bambini con clearance della creatinina (CrCl) inferiore a 50 ml / min. L'IFN- $\alpha$  è anche controindicato nei bambini con storie di malattie mentali, malattie cardiache gravi o instabili o anemia aplastica. La nebulizzazione IFN- $\alpha$  deve essere usata con cautela nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 2 mesi.** Le reazioni avverse di IFN- $\alpha$  comprendono principalmente febbre e sintomi simil-influenzali (entrambi nei bambini con iniezione intramuscolare). L'inibizione della crescita e dello sviluppo è più comune quando si combina IFN- $\alpha$  con ribavirina. L'istinto suicida è più comune nei bambini (principalmente adolescenti) rispetto agli adulti (2,4% vs. 1%). Per quanto ne sappiamo, l'IFN- $\alpha$  ha poche interazioni farmacologiche. Tuttavia, IFN- $\alpha$  deve essere usato con cautela durante la combinazione con sonniferi e sedativi. Per questi effetti e per la scarsa evidenza di efficacia questo farmaco è stato scarsamente usato in Europa.

## - LOPINAVIR/RITONAVIR

**LPVr viene utilizzato nel trattamento dell'infezione da HIV.. Che cos'è il lopinavir? Il lopinavir inibisce la proteasi dell'HIV. In questo modo ostacola la produzione di particelle virali infettive. E' utilizzato principalmente per il trattamento dell'HIV. Sulla base delle esperienze cliniche nel trattamento della SARS e della MERS LPVr viene proposto per il trattamento di COVID-19. LPVr è disponibile in compresse e soluzioni orali. La soluzione orale LPVr è più adatta per i bambini con una superficie corporea inferiore a 0,6 m<sup>2</sup> o per coloro che non sono in grado di deglutire le compresse. La soluzione orale LPVr contiene circa il 42% (v / v) di etanolo e il 15% (p / v) di glicole propilenico, che non è raccomandato nei neonati prematuri entro 42 settimane e nei neonati entro 14 giorni in base alle istruzioni sui farmaci negli Stati Uniti. La soluzione orale LPVr è adatta a bambini di età pari o superiore a 6 mesi. Le differenze nella limitazione dell'età possono essere dovute a diversi eccipienti e al processo di produzione utilizzato. **Il regime posologico di LPVr è stato raccomandato come segue: compresse LPVr (200 mg / 50mg): 12 mg / 3 mg / kg ogni volta per i bambini con 7-15 kg di peso corporeo (peso corporeo); per quelli con peso corporeo di 15-40 kg, 10 mg / 2,5 mg / kg ogni volta; per quelli con peso corporeo uguale o superiore a 40kg, è possibile somministrare ogni volta 400 mg / 100 mg. Le compresse di LPVr vengono somministrate due volte al giorno per 1-2 settimane.** Lopinavir (LPV) è principalmente metabolizzato dal fegato, quindi LPVr deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata e controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica. Inoltre, **LPVr potrebbe causare un aumento dell'intervallo PR, blocco cardiaco di secondo o terzo grado. LPVr deve essere usato con cautela nei bambini con sindrome del QT lungo congenita o ipopotassiemia.** Le reazioni avverse più comuni di LPVr comprendono diarrea (adulti 19,5%; bambini 12%), vomito (adulti 6,8%; bambini 21%), eruzione cutanea (adulti 5%; bambini 12%), ecc. I bambini hanno maggiori probabilità di presentare reazioni avverse come rash e vomito, questi sintomi devono essere attentamente monitorati. Il lopinavir è un substrato dell'enzima CYP3A e il ritonavir è un forte inibitore dell'enzima CYP3A. LPVr deve essere usato con cautela durante la combinazione con farmaci metabolizzati dall'enzima CYP3A o farmaci che influenzano l'attività dell'enzima CYP3A. Per i bambini con ittero, LPVr può aumentare la bilirubina libera ed esacerbare l'ittero. Pertanto, LPVr non deve essere usato nei bambini con ittero. Comunque dopo alcuni risultati promettenti questa associazione, sulla scorta di vari reports pediatrici, non si è dimostrata efficace su larga scala.**

## - REMDESIVIR E FAVIPRAVIR

Remdesivir e favipravir sono farmaci antivirale nella classe degli analoghi nucleotidici. È stato sviluppato da Gilead Sciences come trattamento per la malattia da virus Ebola e le infezioni da virus

Marburg. Non sono stati al momento studiati a sufficienza in pediatria da poterne stabilire l'efficacia.

### **- ARBIDOL**

L'Arbidol è somministrato per adulti infetti da 2019-nCoV; tuttavia, la sua efficacia e sicurezza rimangono poco chiare.

### **- OSELTAMIVIR**

Oseltamivir e altri agenti anti-influenzali possono essere applicati per pazienti con infezione da altri virus influenzali

Alla luce di questi dati, per il momento non si raccomanda l'utilizzo di farmaci antivirali nella terapia della malattia da COVID-19 in pediatria.

#### **Prevenzione complicanze trombo-emboliche**

La presenza di complicanze a carico della coagulazione sono sempre più state segnalate nei soggetti affetti da COVID 19, soprattutto quando la compromissione respiratoria aumenta; da un iniziale incremento dei parametri di attivazione, la coagulopatia secondaria al processo infiammatorio può arrivare fino ad una coagulazione intravascolare disseminata (CID) conclamata. In aggiunta, sono riportate complicanze trombo emboliche e microtrombosi polmonare. Ultimamente sono comparsi in letteratura o sui siti web delle società scientifiche che descrivono le alterazioni coagulative secondarie all'infezione da COVID19 e suggeriscono delle strategie di prevenzione e/o gestione. Due gruppi cinesi, inoltre, su riviste non "peer reviewed", ipotizzano una attività anti replicazione virale oltre che anti trombotica per l'eparina e il dipiridamolo, un blando antiaggregante piastrinico. Quanto sopra è segnalato nella fascia di età con maggiore espressione della patologia, adulti ed anziani mentre la rarità dei casi con sintomatologia seria o grave in età pediatrica ed adolescenziale non consente di trarre alcuna informazione sugli aspetti specifici delle complicanze dell'infezione. Inoltre, i media hanno recentemente riportato rari decessi di adolescenti e neonati quantomeno correlati se non secondari alla infezione da COVID-19. Il bambino presenta una incidenza di complicanze trombotiche molto inferiore rispetto all'adulto. L'incidenza delle complicanze trombotiche sotto i 18 anni è però maggiore nel neonato per le particolarità del sistema emostatico in età neonatale, dove è latente una condizione di relativa trombofilia.

### **- IMMUNOGLOBULINE**

Le immunoglobuline di soggetti guariti da COVID 19 possono essere utilizzate nei casi più gravi quando indicato, ma la loro efficacia richiede un'ulteriore valutazione

**Tabella 1.** Proposta per il trattamento anti-infiammatorio pazienti con malattia COVID-19 (Versione 1. 02/4/20)

Criteria per decisione terapeutica in COVID-19 +	Parametri laboratoristici utili per identificare l'iperinfiammazione	Trattamento proposto
<p>Forme Lievi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febbre isolata e/o altri sintomi caratteristici senza febbre</li> <li>• In assenza di disturbi respiratori o fabbisogno di O2 Tp</li> <li>• Assenza di polmonite</li> </ul>		<p>Giovani adulti: Idrossiclorochina 400 mg q12 il 1° giorno, quindi 200 mg q12 per 7-10 giorni totali</p> <p>Bambini/adolescenti: 4-6 mg/kg per 7-10 giorni</p>
<p>Comparsa o persistenza di febbre elevata dopo 5-7 giorni dall'esordio, tosse insistente e almeno uno di questi segni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FR &gt; 30 atti min</li> <li>• SO2 in AA &lt; 92%</li> <li>• PaO2/FiO2 &lt; 300</li> <li>• Estesi Infiltrati polmonari</li> </ul> <p>Nessun sospetto clinico di sovrainfezione batterica (improbabile nella prima settimana e in chi non è ospalizzato o con comorbidità)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfopenia</li> <li>• PCR &gt; 10 mg/dL</li> <li>• Aumento LDH 2x valori normali</li> <li>• Aumento d-dimero &gt; 2 VN</li> <li>• Aumento ferritina &gt; 2 VN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ospedalizzazione se non c'è possibilità di recall telefonico o altro monitoraggio (pz a rischio di rapido deterioramento)</li> <li>• Idrossiclorochina (come sopra)</li> <li>• Metilpredisolone Giovani adulti : 40 mg x 2 da incrementare a 80 mg x 2, se non risposta clinica entro 48 ore  Bambini: 1 mg/kg/die , da incrementare a 2 mg/kg/die se non risposta clinica entro 48 ore</li> <li>• Profilassi anticoagulativa (Vedi Tab 2 e 3)</li> </ul>
Incremento fabbisogno ossigeno	Persistenza di elevazione parametri infiammatori o insufficiente riduzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anakinra</li> </ul> <p><b>Dose d'attacco.</b> Giovane adulto: 100 mg e.v. tre volte al giorno per 3 giorni</p> <p>Paziente pediatrico 5-10 mg/kg e.v. (max 300 mg) per 3 gg</p> <p>Modulare il farmaco con dosi a scalare sulla base dell'andamento clinico fino a normalizzazione degli indici di flogosi e/o miglioramento della funzione respiratoria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab 8 mg/kg mg (dosaggio massimo 800 mg) ev in 1 unica somministrazione</li> </ul>
Ulteriore peggioramento	Persistenza di elevazione parametri infiammatori o insufficiente riduzione	filtri per citochine

\* Anakinra è un antagonista recettore IL-1 che blocca la funzione IL-1.

La sicurezza e i benefici del blocco IL-1 nel processo infiammatorio è stato dimostrato in molte malattie, compreso il suo ruolo nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica correlata alla sindrome da attivazione macrofagica (MAS). E' stato segnalato che l'anakinra migliora i sintomi di varie malattie reumatiche, tra cui il lupus (SLE) .

**Tabella 2** Farmaci utilizzabili per profilassi e terapia anticoagulante

		Neonato	> 28 gg	Monitoraggio
<b>Eparina sodica</b>	Profilassi	15U/kg/h	10U/Kg/h	antiFXa 0,1-0,3 UI/ml
	Terapia	Bolo 100 U/Kg 28U/Kg/ora	Bolo 75 U/Kg 20/U/Kg/h	antiFXa 0,3-0,7 UI/ml
<b>Enoxaparina<sup>1</sup></b>	Profilassi	150U/Kg/die s.c	100U/Kg/die s.c	antiFXa <sup>2</sup> 0,2-0,4 UI/ml
	Terapia	150 U/kg/12h s.c.	100 U/kg/12h s.c.	antiFXa <sup>2</sup> 0,5-1.0 UI/ml
<b>Fondaparinux<sup>3</sup></b>	Terapia	Da un anno di età 0,1 mg/kg/24 h s.c.		Nessun monitoraggio
<b>Bivalirudina<sup>4</sup></b>	Terapia	0,125 mg/kg/bolo 0,125 mg/kg/h		aPTT doppio del basale

#### Bibliografia

1. Proposte per la gestione assistenziale dei pazienti COVID-19 in età perinatale, pediatrica e adolescenziale . Ospedale G. GASLINI (Versione 1. 4/4/2020)
2. -Protocol for the development of a rapid advice guidelines for management of children with SARS-CoV-2 infection; Weiguo Li et al. Ann Palliat Med 2020 | <http://dx.doi.org/10.21037/apm.2020.02.33>
3. -Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children experts' consensus statement; Kunling Shen et al. World Journal of Pediatrics Febb 2020
4. -Corona Virus Disease 2019, a growing threat to children?: Pu Yang et al. Journal of infection. Febbraio 2020
5. -Covid-19 drug therapy Smith et al ; Clinical drug information, Clinical solution Marzo 2020
6. -Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; Esraa M. Elseily et al Arthritis and Rheumatology Volume 72, fascicolo
7. -Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments
8. in children with coronavirus disease 2019 Yan Wang<sup>1</sup> · Li-Qin Zhu<sup>2</sup> World journal of pediatric, Marzo 2020
9. Hydroxychloroquine in Children With Interstitial (diffuse parenchymal) Lung Diseases Sarah Braun et al Pediatric pulmonology ottobre 2014
10. -Van Doremalen N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as
11. -Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020 Mar 17. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973?query=RP>
12. -Wang Zhou. *The Coronavirus prevention handbook: 101 science-based tips that could save your life.* 2020; ISBN13: 9781510762411

(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)

## G. Inquinamento ambientale e maggiore diffusione di SARS-CoV-2: esiste una possibile correlazione ? (P.Palestini, S.Russo)

La differente modalità di circolazione del **COVID-19** nella popolazione, con marcate differenze di morbilità e letalità nelle varie regioni di Italia, sta spingendo il mondo scientifico a cercare di identificare i vari elementi che possono favorire la diffusione del virus. Diversi gruppi di ricerca hanno iniziato ad analizzare il ruolo del particolato atmosferico (PM), evidenziando alcune prime correlazioni. Il Covid-19, come altri virus, potrebbe trasmettersi anche per via aerea e il particolato potrebbe svolgere un duplice ruolo nel favorire l'infezione :

- 1) un ruolo di *carrier* attraverso l'aerosol, aumentandone e facilitando la diffusione;
- 2) un ruolo nel *potenziamento della risposta infiammatoria* a livello polmonare che aumenterebbe la capacità di penetrazione del Covid-19 nelle cellule.

Si giustificerebbe, così, una maggiore espressione della malattia nelle aree più inquinate di Italia. In primis la Pianura Padana.

Queste ipotesi rappresentano però il punto di partenza per future analisi sulla correlazione positiva tra diffusione del Covid19 e inquinamento.

### G1. La trasmissione aerea del virus SARS-CoV-2 (COVID-19): le evidenze scientifiche

Il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 si trasmette principalmente attraverso le goccioline di saliva (**droplets**) espulse dal soggetto infetto e inalate dall'ospite recettivo. A causa delle dimensioni e del peso relativamente significativi le *droplets* percorrono distanze brevi prima di cadere al suolo. Si presuppone, pertanto, un *contagio ravvicinato*. Alcuni studi propongono, inoltre, la possibilità che il contagio possa avvenire tramite *aerosol*. (1) **La trasmissione per aerosol** si differenzia dalla precedente perché si tratta di una sospensione di particelle molto piccole (*droplets nuclei*, di diametro tra 0,001 e 100 micrometri), solide o liquide, all'interno di una fase gassosa che sedimentano lentamente e che possono essere facilmente veicolate dalle correnti d'aria promuovendo, così, il *contagio a lunga distanza*. Il virus dell'influenza aviaria è stato rilevato in grandi concentrazioni nell'aria, ad esempio, a seguito delle tempeste di polvere avvenute in Asia anche a notevole distanza dai focolai di provenienza. (2)

In una recente analisi proposta su *The New England Journal of Medicine*, il virus SARS-CoV-2 ha rivelato una stabilità in aerosol e sulle superfici non diversa da quella di SARS-CoV-1. (3) Le superfici analizzate sono state *plastica, acciaio inossidabile, rame e cartone*. Si è osservato che Covid-19 persiste più a lungo su plastica (fino a 72 ore) e acciaio, meno su rame e cartone. Nell'aerosol, Covid-19 rimane per 3 ore riducendo lentamente la capacità infettiva. L'emivita di SARS-CoV-2 e Cov-1 è simile nell'aerosol, con una media di circa 1.1 – 1.2 ore. Entrambi i virus persistono quindi per giorni sulle superfici e ore in aerosol.

Numerosi studi hanno, inoltre, messo in evidenza un'associazione tra le infezioni di SARS-CoV-1 e *la ventilazione negli edifici*, come nel caso di altri virus (morbillo, influenza aviaria). Una bassa velocità di ventilazione aumenterebbe la probabilità di diffusione dei virus attraverso l'aria, la quale circola da un ambiente all'altro con flusso turbolento favorendo l'instaurarsi di microambienti ove i patogeni proliferano. La distanza a cui viaggiano i virus trasportati dall'aerosol dipende quindi dal *design* degli edifici in cui circolano. (4)Una analisi della *trasmissione indoor* dei virus è stata realizzata, tra l'altro, durante l'epidemia di SARS-CoV-1. Lo studio ha mostrato come i *droplet* inizino a evaporare dopo il rilascio e possano diminuire in grandezza e dimensione al punto di circolare nell'aria. (5)*Il sistema di ventilazione e la trasmissione aerea* del virus sono stati altresì analizzati all'interno di un complesso residenziale ove si è registrato un numero elevato di contagi, gli *AmoyGardens*, a Hong Kong. (6)La bassa ventilazione e lo scarso ricircolo dell'aria in ambienti chiusi sono inoltre risultati avere un ruolo importante nella diffusione aerea di SARS-Cov1 anche nelle cabine degli aerei. I passeggeri sintomatici, durante il volo, rilascerebbero i *droplets* contenenti il virus che potrebbe raggiungere gli altri passeggeri tramite l'aerosol.

**SARS-CoV-1 e CoVid19** rivelano dunque simili modalità di trasmissione e persistenza nell'aria, con possibilità di trasporto a distanze maggiori rispetto a quelle osservate nel contagio da contatto ravvicinato.

## **Il Particolato Atmosferico (PM) nell'aerosol: la definizione e i rischi per la salute**

**Il PM, Particulate Matter**, indica l'insieme di particelle disperse nell'aria per un tempo sufficiente a causarne diffusione e trasporto (*Environmental Protection Agency, USA*). Tali particelle, di varie fonti e composizione, vengono classificate in PM10, PM2,5, e UFP (polveri ultrafini), in relazione al loro diametro (rispettivamente inferiore a 10, a 2,5, a 0,1 micrometri). Le particelle sottili, in quanto microscopiche, sono soggette a inalazione involontaria da parte di coloro che vivono in aree inquinate, con conseguenti danni alla salute umana. Soprattutto le sub-micromiche sono in grado di penetrare profondamente nei polmoni fino agli alveoli polmonari raggiungendo da lì il circolo sanguigno e quindi i vari organi e apparati. La loro tossicità è aumentata dalla capacità di assorbire altri contaminanti come gli IPA (idrocarburi policiclici aromatici) e i metalli pesanti. Diversi studi attribuiscono al PM numerose patologie soprattutto a carico dell'apparato respiratorio e cardiaco con un incremento delle morti premature e dei ricoveri. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che la sovraesposizione al **PM** causa circa **4,2 milioni di morti l'anno in tutto il mondo** (8), e ha recentemente classificato il particolato, riferito all'inquinamento esterno, come **inquinante cancerogeno per l'uomo**. Il principale bersaglio sono i bambini per una serie di fattori, immaturità dei sistemi di detossificazione e immunitario e gli alti tassi di inalazione. E' stata dimostrata una correlazione tra l'esposizione a PM e malattie neurodegenerative, disturbi del neuro-sviluppo, patologie metaboliche e neoplastiche. Le nanoparticelle possono addirittura entrare nel nucleo cellulare e arrecare danni epigenetici. Il rischio maggiore riguarda le grandi aree urbane del mondo ove l'antropizzazione dei territori è elevata e gli individui sono maggiormente esposti a particolato (PM10 e PM2,5), ozono e biossido di azoto (NO2). **L'inquinamento indoor**, principalmente nelle grandi aree urbane, merita altresì considerazione, soprattutto per quanto riguarda le polveri ultra fini fortemente rappresentate negli ambienti confinati e il tempo di esposizione prolungato. I nostri bambini passano l'80 % del loro tempo prevalentemente in casa, oggi ancor più di prima in considerazione della pandemia COVID-19.

## **G2. Il Particolato Atmosferico (PM) nell'aerosol :Il ruolo nella trasmissione virale**

L'aria è dunque un veicolo mediante il quale gli agenti microbici possono muoversi nell'ambiente. Frammenti vegetali e cellulari, batteri e virus, parassiti, spore e funghi possono comporre il *bioaerosol*. (9). Il particolato atmosferico potrebbe agire come *carrier*, vettore di trasporto, per molti virus, ma non solo, potrebbe potenziarne la diffusione nell'aerosol creando un *microambiente* adatto alla loro persistenza. (10) L'inalazione a sua volta trasporta il particolato – quello di dimensioni inferiori a 2,5 micron (PM<sub>2,5</sub> e particelle ultrafini) soprattutto – all'interno dei polmoni, in profondità. Permettendo così al virus di svilupparsi all'interno del tratto respiratorio e causare infezioni.

I **microrganismi** associati alle particelle inquinanti (PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub>) possono quindi venire inalati. Un'analisi metagenomica della composizione di organismi presenti tra gli inquinanti dell'aria – condotta a Pechino (Cina) in un periodo con livello di smog elevato – ha identificato le sequenze di diversi patogeni anche virali (0,1%, sia in PM<sub>10</sub> che in PM<sub>2,5</sub>), registrando l'aumento della quantità di patogeni nelle vie respiratorie all'aumentare della concentrazione degli inquinanti. (11) **La correlazione** positiva tra concentrazione di PM e diffusione dei virus è stata osservata anche nel caso del morbillo in Cina. L'analisi delle concentrazioni di PM<sub>2,5</sub> in 21 città cinesi ha dimostrato una correlazione positiva con il numero di casi giornalieri di morbillo in ciascuna città, riscontrando un aumento significativo di incidenza della malattia in caso di incremento di PM<sub>2,5</sub> pari a 10µg/m<sup>3</sup>, favorito dalle condizioni climatiche. (12) **Una simile analisi** dei dati della diffusione del virus sinciziale respiratorio (RSV) in Cina nel 2015 mostra la stessa correlazione. Il virus RSV nei bambini causa danni ai polmoni e bronchiti ed è stata osservata una correlazione positiva tra il virus e la concentrazione di PM. L'inquinamento aumenta il rischio di infezione di RSV.

**Negli Stati Uniti**, in un recentissimo studio, è stata raggiunta un'evidenza statisticamente significativa sulla relazione tra l'esposizione a lungo termine a PM<sub>2,5</sub> e tassi di mortalità al COVID-19. I ricercatori, applicando un modello statistico (corretto per i confondenti), hanno associato a un aumento di 1 µg /m<sup>3</sup> di esposizione a lungo termine a PM<sub>2,5</sub>, un aumento del 15% del tasso di mortalità da COVID-19. (13) **I risultati di questo articolo** suggeriscono che l'esposizione a lungo termine all'inquinamento atmosferico aumenta la vulnerabilità al verificarsi dei più gravi risultati COVID-19. Questi risultati sono in linea con la relazione nota tra l'esposizione a PM<sub>2,5</sub> e molte delle comorbidità, cardiovascolari e respiratorie, che aumentano notevolmente il rischio di morte nei pazienti COVID-19. (14)

È di questi ultimi giorni il comunicato stampa della SIMA (Società Italiana dei Medici per l'Ambiente) che annuncia il ritrovamento di RNA virale di SARS-CoV-2 nel particolato atmosferico in area ambiente. (15,16). Questa prima prova aprirebbe la possibilità di testare la presenza del virus nel PM come *indicatore* per rilevarne precocemente la ricomparsa e poter così adottare adeguate misure preventive. (16). L'individuazione del virus sulle polveri potrebbe inoltre diventare un buon marker per verificarne la diffusione negli ambienti indoor come ospedali, uffici e locali aperti al pubblico. Appare sempre più chiaro che le goccioline di saliva potenzialmente infette possono raggiungere distanze anche di 7 o 10 metri, imponendoci quindi di utilizzare per precauzione le mascherine facciali in tutti gli ambienti. (17). Questi dati necessitano di ulteriore approfondimento.

## **IL Particolato Atmosferico e la trasmissione di SARS-CoV-2 :la Lombardia la regione d'Italia più colpita**

Già un'analisi ARPA (Agenzia Regionale Protezione Ambiente) svolta in Lombardia nel 2018 associava i ricoveri e il numero di nuovi casi di RSV alla concentrazione di PM10. I risultati di questa analisi avevano evidenziato che nel periodo designato il numero più elevato di ricoveri in ospedale avveniva a Milano, città che aveva raggiunto la concentrazione massima di PM10. (18). **La position paper di SIMA** attribuirebbe all'inquinamento atmosferico la maggiore incidenza di COVID-19 in questa regione. Il PM funzionerebbe da carrier favorendo la diffusione del virus in un territorio quale quello dell'area della Pianura Padana dove la percentuale di polveri sottili è la più alta d'Italia così come si è verificato nella città di Wuhan (Hubei, Cina), in occasione del primo focolaio. (10). A rafforzare la posizione c'è l'osservazione che **Bergamo, Brescia e Milano**, le città italiane che hanno registrato il maggior numero di infetti, durante i mesi di gennaio e febbraio 2020 hanno presentato concentrazioni superiori alla media annua consentita di PM10 e PM2,5. Ma la correlazione positiva tra inquinamento in Lombardia ed esplosione dell'epidemia potrebbe essere anche dovuta ad un'altra motivazione. **È noto infatti** – da dati *in vitro*, *in-vivo* e da studi epidemiologici su popolazioni – che un'esposizione duratura ad agenti inquinanti dispersi nell'aria induce a livello delle cellule polmonari uno stato di infiammazione cronica. (19, 20, 21, 22, 24, 25, 26)

## **IL Particolato Atmosferico PM e il danno alle cellule polmonari :stress ossidativo e infiammazione, sistema immunitario, azione tossica diretta.**

**Numerosi studi epidemiologici** hanno ipotizzato come l'esposizione agli agenti inquinanti possa aumentare la suscettibilità e la gravità delle malattie associate al virus in particolare quelle respiratorie, con un aumento del tasso di mortalità. Come già visto, il PM ha dimensioni ridotte e per questo può essere inalato e l'inalazione ripetuta di queste particelle può causare danni per la salute a livello polmonare. L'esposizione al particolato duratura nel tempo può indurre danni sistemici. (19). **Le cellule del tratto respiratorio** sono il primo *target* del particolato, ma anche il primo target dei virus respiratori. L'esposizione delle cellule polmonari al PM può causare: **stress ossidativo**, con stimolo alla produzione di radicali liberi che inducono danni all'interno delle cellule, e **infiammazione** cellulare, a seguito di attivazione della risposta immunitaria indotta da PM. **Un recente studio** (Zerboni et al., 2019) analizza l'effetto di diversi particolati derivanti dagli scarichi diesel, *in-vitro*, su cellule polmonari e vascolari. L'analisi mette in luce l'aumento di ROS, specie reattive dell'ossigeno che rappresentano *marker* dello stress ossidativo. (19). **Il particolato derivante dal diesel** (DEP) contiene molti ossidi dei metalli tossici per l'uomo. Un'analisi sulle cellule polmonari A549 ha dimostrato un aumento significativo di IL8, interleuchina, utilizzata come indicatore della risposta pro-infiammatoria a seguito dell'esposizione agli agenti inquinanti. (21)

**L'esposizione agli agenti inquinanti** altera altresì la risposta immunitaria delle cellule in particolare polmonari sia modulando la risposta antivirale dei macrofagi. (21) che inducendo un aumento dello stress ossidativo e infiammatorio. Questa condizione delle cellule facilita l'attacco dei virus e aumenta la gravità delle infezioni virali nei soggetti esposti al particolato atmosferico. Con il duplice effetto di ridurre la risposta immunitaria sia al virus, sia al PM10. Come si è riscontrato nei casi di infiammazioni delle vie respiratorie da virus sinciziale (RSV), causa frequente di polmonite virale in neonati e anziani, in episodi di alto inquinamento da PM10. (22)

**Il PM10** esplica inoltre un'azione tossica diretta sul parenchima polmonare. L'analisi sul contenuto del BALBf (fluido derivante dal lavaggio broncoalveolare di topo) ha evidenziato un incremento dei marker che indicano la citotossicità. Il PM contiene poi metalli con effetto citotossico molto elevato sulle cellule. Oltre a indurre infiammazione e stress ossidativo. Si osserva così un aumento importante di alcune proteine (HO-1 e Hsp70), le quali indicano la reazione delle cellule polmonari allo stress ossidativo. (24, 25)

### **Che messaggi possiamo portare a casa da questa sequenza di documenti ?**

**I numerosi lavori** scientifici riportati in questa disamina sul tema supportano l'ipotesi che vi sia una correlazione fra inquinamento atmosferico e diffusione di COVID-19 anche se finora non è stata dimostrata una relazione diretta con la pandemia in corso. Gli studi scientifici vanno completati, perché correlazione non significa incontrovertibile causalità.

Lo scenario drammatico di questa pandemia ci deve, però, far riflettere sull'importanza del rispetto dell'ambiente in cui viviamo. Stravolgere l'ambiente e modificare pesantemente la biodiversità può favorire il passaggio di virus all'uomo e facilitare l'insorgenza di zoonosi emergenti anche nel prossimo futuro.

### **Bibliografia**

- (1) Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1*. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMc2004973. doi:10.1056/NEJMc2004973. Per una analisi comparata di SARS-COV-2 e altre epidemie si veda: Koubaa A. *Understanding the COVID19 Outbreak: A Comparative Data Analytics and Study*. 2020. arXiv:2003.14150 [q-bio.PE].
- (2) Li Y, Leung GM, Tang JW, et al. *Role of ventilation in airborne transmission of infectious agents in the built environment – a multidisciplinary systematic review*. Indoor Air. 2007;17(1):2–18. doi:10.1111/j.1600-0668.2006.00445.x. Si veda anche Qian H, Zheng X. *Ventilation control for airborne transmission of human exhaled bio-aerosols in buildings*. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 19):S2295–S2304. doi:10.21037/jtd.2018.01.24 e Taylor M. *How the HVAC Industry is Responding to COVID-19*. Air Conditioning, Heating & Refrigeration News; Troy, Vol. 269, Fasc.8. (Mar 23, 2020): 1, 24-25.
- (3) Li Y, Huang X, Yu IT, Wong TW, Qian H. *Role of air distribution in SARS transmission during the largest nosocomial outbreak in Hong Kong*. Indoor Air. 2005;15(2):83–95. doi:10.1111/j.1600-0668.2004.00317.x
- (4) Li Y, Duan S, Yu IT, Wong TW. *Multi-zone modeling of probable SARS virus transmission by airflow between flats in Block E, Amoy Gardens*. Indoor Air. 2005;15(2):96–111. doi:10.1111/j.1600-0668.2004.00318.x
- (5) Olsen SJ, Chang HL, Cheung TY, et al. *Transmission of the severe acute respiratory syndrome on aircraft*. N Engl J Med. 2003;349(25):2416–2422. doi:10.1056/NEJMoa031349
- (6) WHO, W.H.O. *Mortality and burden of disease from ambient air pollution: Situation and trends*. 2014.
- (7) Bonadonna Lucia, Briancesco Rossella, Brunetto Barbara, Coccia Annamaria, Gironimo Vincenzo, Libera Simonetta, Fuselli Sergio, Gucci Paola, Iacovacci Patrizia, Lacchetti Ines, Rosa Giuseppina, Meloni Pierluigi, Paradiso Rosa, Pini Carlo, Semproni Maurizio. *Strategie di monitoraggio dell'inquinamento di origine biologica dell'aria in ambiente indoor*. 2013.
- (8) SIMA (2020). *Relazione circa l'effetto dell'inquinamento da particolato atmosferico e la diffusione di virus nella popolazione. Position Paper*. SIMA, Società Italiana Medici Ambientali).

- Si veda anche Sedlmaier N, Hoppenheidt K, Krist H, Lehmann S, Lang H, Büttner M. *Generation of avian influenza virus (AIV) contaminated fecal fine particulate matter (PM(2.5)): genome and infectivity detection and calculation of immission*. *VetMicrobiol.* 2009;139(1-2):156–164. doi:10.1016/j.vetmic.2009.05.005 e Despres V.R., et al., *Primary biological aerosol particles in the atmosphere: a review*. 2012. *Tellus B*, 64, 15598. Per una revisione della letteratura scientifica sui potenziali effetti del PM sulla diffusione, fisiopatologia e prognosi delle infezioni respiratorie virali correlate a Covid-19, si veda Re S., Facchini A. *Potential effects of airborne particulate matter on spreading, pathophysiology and prognosis of a viral respiratory infection*, E&P Repository [repo.epiprev.it/688](https://epiprev.it/688). 2020.
- (9) Cao C, Jiang W, Wang B, et al. *Inhalable microorganisms in Beijing's PM2.5 and PM10 pollutants during a severe smog event*. *Environ Sci Technol.* 2014;48(3):1499–1507. doi:10.1021/es4048472
- (10) Chen G, Zhang W, Li S, et al. *Is short-term exposure to ambient fine particles associated with measles incidence in China? A multi-city study*. *Environ Res.* 2017;156:306–311. doi:10.1016/j.envres.2017.03.046. Su diffusione dell'influenza stagionale e particolato fine si veda anche Chen G, Zhang W, Li S, et al. *The impact of ambient fine particles on influenza transmission and the modification effects of temperature in China: A multi-city study*. *Environ Int.* 2017;98:82–88. doi:10.1016/j.envint.2016.10.004
- (11) Xiao WMS, Rachel C., Nethery M., Benjamin Sabath MA, Braun D. Dominici F. *Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States*. (2020) Harvard University <https://projects.iq.harvard.edu/covid-pm>
- (12) Cieniewicz J, Jaspers I. *Air pollution and respiratory viral infection*. *Inhal Toxicol.* 2007;19(14):1135–1146. doi:10.1080/08958370701665434. Per gli effetti sulla qualità dell'aria derivanti dalle misure introdotte per fermare il dilagare del Covid-19, si veda <https://www.eea.europa.eu/themes/air/air-quality-and-covid19>.
- (13) Leonardo Setti, Fabrizio Passarini, Gianluigi De Gennaro, Pierluigi Barbieri, Maria Grazia Perrone, Massimo Borelli, Jolanda Palmisani, Alessia Di Gilio, Valentina Torboli, Alberto Pallavicini, Maurizio Ruscio, Prisco Piscitelli, Alessandro Miani. **SARS-Cov-2 RNA Found on Particulate Matter of Bergamo in Northern Italy: First Preliminary Evidence**, Il preprint dello studio è disponibile al seguente link:  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20065995v1> in public.
- (14) Leonardo Setti, Fabrizio Passarini, Gianluigi de Gennaro, Pierluigi Barbieri, Alberto Pallavicini, Maurizio Ruscio, Prisco Piscitelli, Annamaria Colao, Alessandro Miani. **Searching for SARS-COV-2 on Particulate Matter: A Possible Early Indicator of COVID-19 Epidemic Recurrence**. Accettato per la pubblicazione su *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 23 April 2020
- (15) Leonardo Setti, Fabrizio Passarini, Gianluigi De Gennaro, Pierluigi Barbieri, Maria Grazia Perrone, Massimo Borelli, Jolanda Palmisani, Alessia Di Gilio, Prisco Piscitelli, Alessandro Miani. *Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough*. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 2932 disponibile al link : <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/8/2932>
- (16) Carugno M, Dentali F, Mathieu G, et al. *PM10 exposure is associated with increased hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis among infants in Lombardy, Italy*. *Environ Res.* 2018;166:452–457. doi:10.1016/j.envres.2018.06.016
- (17) Bengalli R, Zerboni A, Marchetti S, et al. *In vitro pulmonary and vascular effects induced by different diesel exhaust particles*. *Toxicol Lett.* 2019;306:13–24. doi:10.1016/j.toxlet.2019.01.017

- (18) Zerboni A, Bengalli R, Baeri G, Fiandra L, Catelani T, Mantecca P. *Mixture Effects of Diesel Exhaust and Metal Oxide Nanoparticles in Human Lung A549 Cells*. *Nanomaterials* (Basel). 2019;9(9):1302. doi:10.3390/nano9091302
- (19) Kaan PM, Hegele RG. *Interaction between respiratory syncytial virus and particulate matter in guinea pig alveolar macrophages*. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28(6):697–704. doi:10.1165/rcmb.2002-0115OC
- (20) Becker S, Soukup JM. *Exposure to urban air particulates alters the macrophage-mediated inflammatory response to respiratory viral infection*. *J Toxicol Environ Health A*. 1999;57(7):445–457. doi:10.1080/009841099157539
- (21) Mantecca, P., Gualtieri, M., Longhin, E., Bestetti, G., Palestini, P., Bolzacchini, E., & Camatini, M. (2012). *Adverse biological effects of Milan urban PM looking for suitable molecular markers of exposure*. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 18(4-2), 635-641. <https://doi.org/10.2298/CICEQ120206114M>
- (22) Farina F, Sancini G, Battaglia C, et al. *Milano summer particulate matter (PM10) triggers lung inflammation and extra pulmonary adverse events in mice*. *PLoS One*. 2013;8(2):e56636. doi:10.1371/journal.pone.0056636
- (23) Farina F, Sancini G, Longhin E, Mantecca P, Camatini M, Palestini P. *Milan PM1 induces adverse effects on mice lungs and cardiovascular system*. *Biomed Res Int*. 2013;2013:583513. doi:10.1155/2013/583513
- (24) Sancini G, Farina F, Battaglia C, et al. *Health risk assessment for air pollutants: alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to Milano winter fine particulate matter (PM2.5)*. *PLoS One*. 2014;9(10):e109685. Published 2014 Oct 8. doi:10.1371/journal.pone.0109685

(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)

## H. Quali problematiche dalla misura dell'isolamento sociale da SARS-CoV-2 per i nostri bambini? ( E. Farris, P. Gallo )

Secondo il monitoraggio dell'UNESCO più di 160 paesi nel mondo hanno implementato misure di contenimento in corso di Pandemia da virus SARS-CoV-2. Nell'ambito delle misure di contenimento, la chiusura di scuole e Università ha determinato un impatto su circa l'87% della popolazione mondiale di studenti pari a 890 milioni di allievi che non hanno potuto seguire le lezioni a scuola e all'Università. Ci sono evidenze che dimostrano come un bambino di una scuola primaria possa avere una media di 500 contatti scolastici al giorno, mentre un adolescente può avere una media di 300 contatti al giorno [EURO SURVEILL APR 2020]. Per questi motivi evidenze scientifiche indicano la chiusura delle scuole come una delle iniziative per evitare il propagarsi dell'infezione in corso di pandemia (WHO 2009 ). Non è però una misura che possa essere protratta per lungo tempo. La chiusura finisce con l'avere un impatto sull'educazione dei bambini, sui sistemi sanitari, sul sistema economico se un ampio numero di forze lavoro resta a casa a badare ai propri figli, sui redditi delle famiglie, sulle politiche sociali e sulla probabilità che i bambini si introducano in comportamenti rischiosi se lasciati incustoditi a casa.



( Immagine da Focus.it)

Evidenze suggeriscono che quando i bambini non vanno a scuola sono meno attivi fisicamente, trascorrono troppo tempo davanti ai digital screens (cellulare, tablet, computer), manifestano pattern di sonno irregolari, seguono diete che svantaggiano il peso e che poi risultano in eccessi ponderali e peggioramento della fitness cardiorespiratoria. Questi effetti negativi sulla salute peggiorano molto quando il confinamento a casa li priva delle loro solite attività e delle interazioni con i loro amici. Ancora più importante è l'impatto psicologico.

Il cambiamento improvviso degli stili di vita ed il vivere quotidianamente solo la realtà domestica possono provocare disturbi comportamentali in bambini e adolescenti e problemi di disagio psicologico sono destinati ad emergere non solo per chi è stato toccato da vicino o in prima persona, ma anche per le persone non direttamente interessate dall'infezione che rischiano di accusare gli effetti della solitudine, dell'interruzione di attività basilari, come quelle scolastiche, e della convivenza forzata in contesti familiari instabili e violenti con relativo aumento del rischio, particolarmente per i bambini, di abusi, negligenza, violenza, sfruttamento, disagio psicologico e conseguente impatto negativo sullo sviluppo. Certamente l'aumento di episodi di

violenza domestica è uno degli aspetti del lockdown che più si temono: violenza di genere, abusi e negligenze, causate dalle restrizioni alla possibilità di movimento, della perdita di reddito, dell'isolamento, del sovraffollamento in casa, dello stress e dell'ansia, tutte condizioni che espongono donne e bambini a un rischio sproporzionato. Precedenti epidemie, come l'epidemia di malattie da virus Ebola nell'Africa occidentale e i focolai di colera e di malattia da virus Zika, hanno portato un aumento della violenza domestica (Lancet Public Health 2020 ).

Altro aspetto è la sicurezza alimentare, che potrebbe essere, in molti casi aggravata dalla chiusura delle scuole. Per molti studenti che vivono in povertà, le scuole non sono solo un luogo di apprendimento, ma anche il luogo nel quale ci si può alimentare in modo sano. In alcuni studi il pranzo scolastico è associato a miglioramenti nelle prestazioni scolastiche, mentre diete irregolari o non sane sono associate a scarsi risultati educativi e a rischi sostanziali per la salute fisica e il benessere mentale dei bambini ( Policy Anal Manage 2019). Il numero di bambini che affrontano l'insicurezza alimentare è considerevole. Secondo Eurostat, il 6,6% delle famiglie con figli nell'Unione europea ( 5,5% nel Regno Unito ) non può permettersi un pasto con carne, pesce o un equivalente vegetariano ogni giorno. Stime comparabili negli Stati Uniti suggeriscono che il 14% delle famiglie con bambini ha avuto insicurezza alimentare nel 2018 ( Annu Rev Resour Economics 2019).

I genitori possono involontariamente trasmettere la loro ansia ai figli suscitando in essi un disagio che si esprime in modo diverso a seconda dell'età. Ad esempio, i bambini piccoli possono manifestare irrequietezza, difficoltà nell'alimentazione, difficoltà di addormentamento, agitazione e frequenti risvegli nel sonno; i più grandi, oltre ad avere essi stessi uno stato di ansia, possono avere pianto immotivato, paura del futuro o paure che prima non avevano mai manifestato, tristezza, un sintomo regressivo di richiesta di vicinanza fisica ai genitori durante la notte, un ritorno dell'enuresi notturna. Gli adolescenti tendono di più invece all'isolamento dal resto della famiglia e vivono in questo caso la frustrazione di chi ha perso i propri spazi.

Lo stress prolungato, la paura dell'infezione, frustrazione e noia, informazioni inadeguate, mancanza di interazione con i compagni di classe, con gli amici, gli insegnanti , la perdita dei propri spazi a casa e le perdite economiche della famiglia possono essere ulteriori problemi ed indurre effetti negativi su bambini e adolescenti ( Thelancet.com Wang 2020 ). Alcuni ricercatori hanno ipotizzato effetti a lungo termine, anche successivi alla sospensione del periodo di isolamento sociale. In questo contesto si è aggiunta **l'ansia da prestazione dell'e-learning**.

L'insegnamento on line è diventata una nuova routine per bambini, adolescenti e docenti ma ha portato con sé non pochi problemi. La scuola al tempo del Coronavirus ha dalla sua parte le potenzialità della tecnologia, ma deve, purtroppo, fare i conti con un sistema scolastico che solo a tratti ha potuto e saputo sfruttare i potenti mezzi del web per sopperire alla chiusura delle scuole. Si è preteso che l' insegnamento on line diventasse troppo velocemente routinario per bambini, adolescenti e docenti ma non tutti gli studenti hanno accesso a questo tipo di educazione se si considerano le inegualità sociali presenti in molte nazioni. (UNESCO, 2020; FVG, 2020).

Indagini effettuate sull'utilizzo dell'insegnamento on line (TALS/ *Teaching and Learning International Survey 2018*) hanno evidenziato le difficoltà riscontrate dal 40,7% degli studenti nell'utilizzo della didattica a distanza. Questa percentuale così elevata è determinata per lo più dalle

poche indicazioni chiare che hanno ricevuto le scuole nel gestire questa situazione emergenziale. Infatti, ad es., in molti casi docenti diversi di uno stesso consiglio di classe utilizzano strumenti e piattaforme web differenti con i propri studenti. La maggioranza degli studenti e delle studentesse ritiene che l'insegnamento a distanza sia accessibile come modalità didattica (79,4%) ma esiste un 12,3% di studenti che non la ritengono accessibile, in quanto non dispongono dei medesimi strumenti tecnologici e hanno problematiche connesse all'accessibilità alla rete Wi-Fi. Un dato che emerge in maniera netta è la mancanza di informazione che gli studenti hanno ricevuto finora per quanto riguarda lo svolgimento dei PCTO (vecchia alternanza scuola lavoro), delle prove Invalsi e di eventuali modalità di recupero delle ore (solo il 5% è stata informata).

È dunque anche per una mancanza di gestione uniforme delle lezioni on line che ancora oggi per uno studente su quattro non sono ancora chiare le modalità della didattica a distanza. Dall'altro lato, a distanza di due mesi dall'inizio dell'emergenza, la percentuale di studenti che stanno svolgendo lezioni da casa per tutte le materie non è ancora il 100%. Percentuale per nulla scontata considerando che le scuole non erano preparate ad affrontare un'emergenza di tali dimensioni. La chiusura anticipata delle scuole e l'attivazione di una didattica a distanza che non raggiunge tutti i bambini, rischia di lasciare indietro centinaia di migliaia di studenti che non hanno accesso agli strumenti necessari per seguire le lezioni e i compiti on-line.

Il rientro a scuola è fondamentale per i bambini e ragazzi, soprattutto per coloro che vivono in nuclei familiari non in grado di farsi carico, da soli, dei bisogni e dello sviluppo educativo dei bambini. C'è il rischio concreto che una protratta assenza dalle aule scolastiche si possa tradurre per questi ragazzi in demotivazione e senso di isolamento, fino a portarli ad un prematuro abbandono della scuola, situazione in cui versa attualmente già il 14% dei ragazzi italiani. Il rientro al lavoro, con le scuole ancora chiuse, può mettere in seria difficoltà i genitori, soprattutto i nuclei monoparentali, e in modo diverso quelli dove entrambi i genitori lavorano. Le madri lavoratrici, in particolare, che in Italia rappresentano all'incirca il 6% della popolazione, per farsi carico del lavoro di cura, potrebbero rischiare di perdere o dover rinunciare al proprio impiego. Altro anello debole sono i genitori single, tra questi la grande maggioranza è rappresentata da donne. Indispensabile dunque adottare misure di conciliazione per scongiurare la perdita e la rinuncia del lavoro femminile.

In attuazione al Piano socioeconomico legato all'emergenza, è stato approvato in Campania l'avviso regionale per la concessione di un bonus a chi ha figli di età inferiore ai 15 anni, destinato all'acquisto di strumenti informatici per l'accesso ai servizi didattici e spese di babysitting. Il contributo era pari a:

- 500 euro per nucleo familiare con ISEE fino a 20 mila euro;
- 300 euro per nucleo familiare con ISEE fino a 35 mila euro.

Il bando (<https://conlefamiglie.regione.campania.it/>), valido dal 27 Aprile al 7 Maggio 2020 ha dato opportunità a molte famiglie di un contributo per l'acquisto di un computer, fondamentale per l'apprendimento a distanza ( molti ragazzi seguono le lezioni sul cellulare ). Sono arrivate 250.000 richieste di contributo.

In contemporanea è stata prorogata fino a Giugno 2020 l'iniziativa "IO STUDIO" anno 2018/2019 del Ministero dell'Istruzione per il contrasto alla dispersione scolastica e il potenziamento del Diritto allo Studio, dedicata agli studenti delle scuole secondarie di secondo grado con reddito basso. Gli

studenti beneficiari sono individuati dalle rispettive Regioni tramite apposito Bando o anche sulla base di graduatorie già esistenti e finalizzate all'erogazione dei benefici.

## Bibliografia

1. Brooks SK, Smith LE, Webster RK, Weston D, Woodland L, Hall I, et al. The impact of unplanned school closure on children's social contact: rapid evidence review. *Euro Surveill.* 2020;25(13):2000188. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.13.2000188> PMID: 32265006
2. Sante Publique France. Infection au nouveau Coronavirus (SARS-CoV-2), COVID-19, France et Monde. [Infections with novel coronavirus (SARS-CoV-2), COVID-19, France and worldwide].
3. Stehlé J, Voirin N, Barrat A, Cattuto C, Isella L, Pinton JF, et al. High-resolution measurements of face-to-face contact patterns in a primary school. *PLoS One.* 2011;6(8):e23176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023176> PMID: 21858018
4. Conlan AJ, Eames KT, Gage JA, von Kirchbach JC, Ross JV, Saenz RA, et al. Measuring social networks in British primary schools through scientific engagement. *Proc Biol Sci.* 2011;278(1711):1467-75. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010> PMID: 21047859
5. Impacts of COVID-19 on vulnerable children in temporary accommodation in the UK. 2020 *TheLancet.com*
6. Gemmetto V, Barrat A, Cattuto C. Mitigation of infectious disease at school: targeted class closure vs school closure. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):695. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0695-9> PMID: 25595123

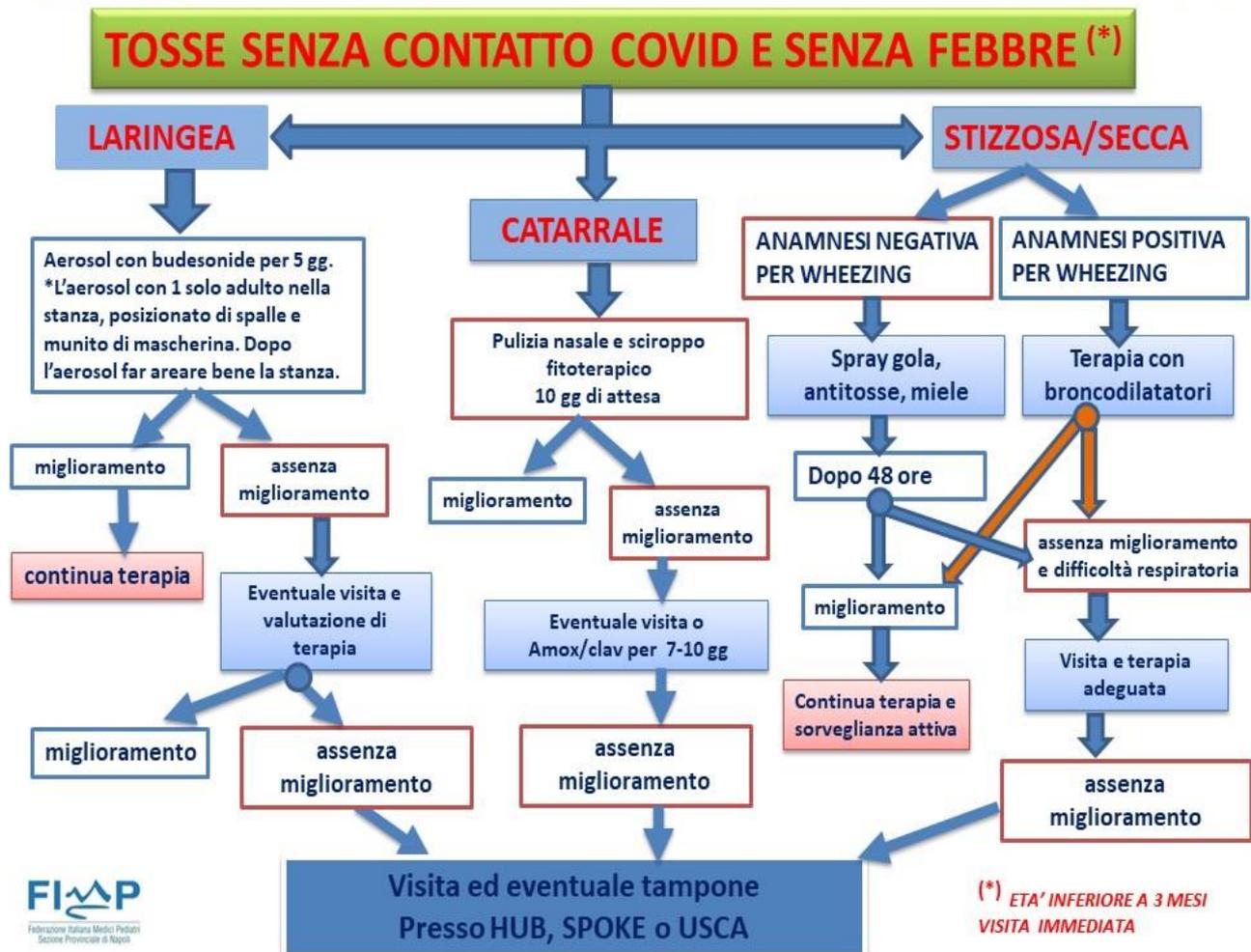
SCHEDA SORVEGLIANZA SINTOMI PSICOLOGICI E PSICOSOMATICI IN CORSO DI CORONAVIRUS													<i>a cura Centro Studi Scientifico FIMP Napoli</i>			
ASL			Comune													
N.scheda		ID (Identific.)					Cognome - Nome			M / F		Data nascita				
Sintomi	Data inizio sintomi	1° SETT	2° SETT	3° SETT	4° SETT	5° SETT	6° SETT	7° SETT	8° SETT	9° SETT	10° SETT	11° SETT	12° SETT	13° SETT	14° SETT	
TACHICARDIA																
PRECORDIALGIE																
DISTURBO D'ANSIA																
DISTURBI DELL' ADDORMENTO																
IPERATTIVITA'																
ECESSO DI ALIMENTAZ.																
STIPSI																
DISTURBI DELLA MINIZIONE																
EPIGASTRALGIA																
DISTURBI OCULARI																
RIMOZIONE DI VISSUTO																
ENURESI																
NOIA																
PERDITA DI CAPELLI																
ISOLAMENTO																
CEFALEA																
PIANTO FREQUENTE																
FORFORA																
LETTO MAMMA E PAPA'																
ISOLAMENTO																
PAURA DI USCIRE																
DOLORI ADDOMINALI																

(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)

# I. Flow Charts di orientamento diagnostico e terapeutico ( C. Apicella, L. Cioffi, R. de Franchis, A. Fontanella, N. Gasparini )

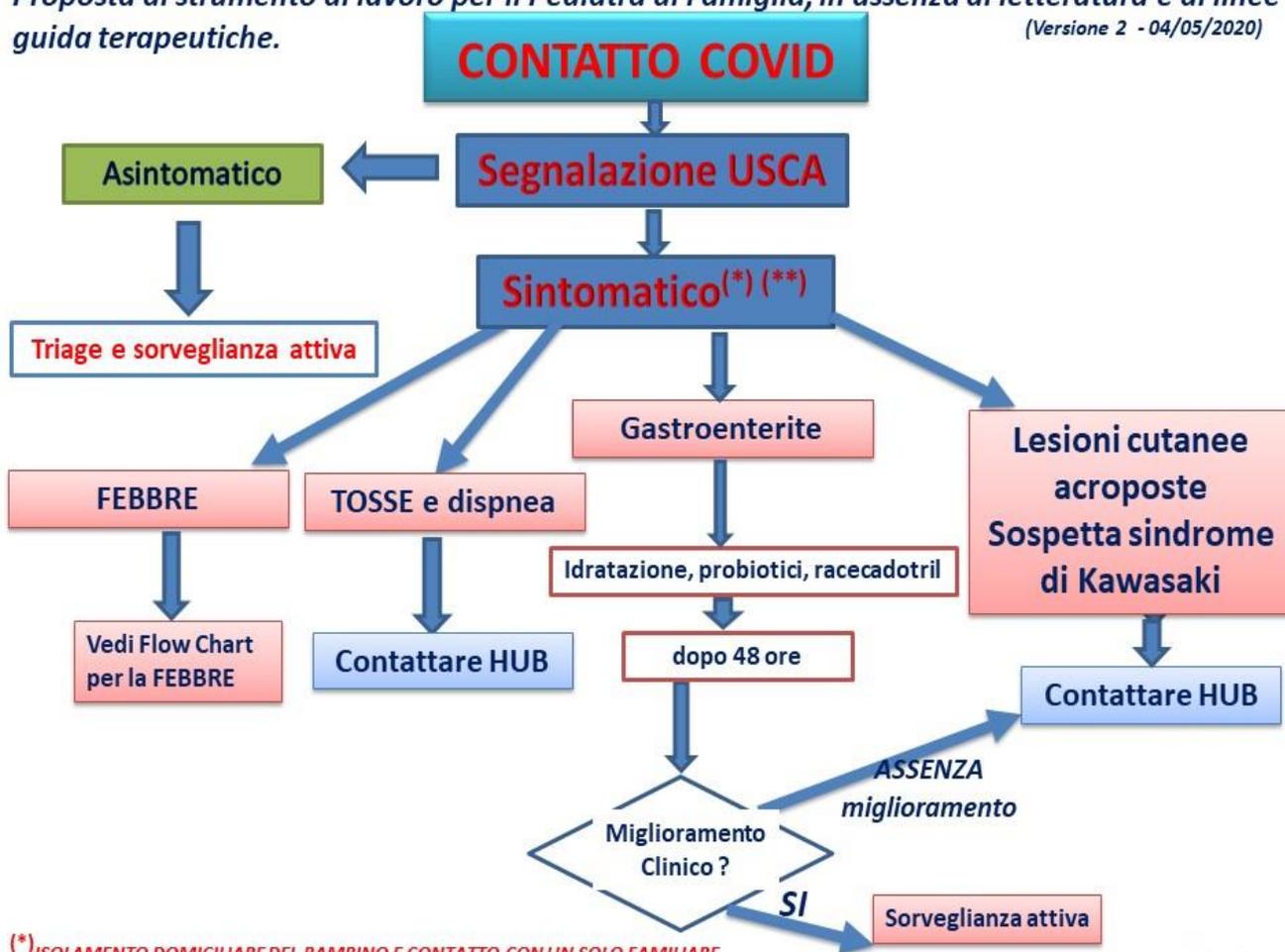
Proposta di strumento di lavoro per il Pediatra di Famiglia in assenza di letteratura e di linee guida terapeutiche

(Versione 2 – 04/05/2020)



**Proposta di strumento di lavoro per il Pediatra di Famiglia, in assenza di letteratura e di linee guida terapeutiche**





(\*) ISOLAMENTO DOMICILIARE DEL BAMBINO E CONTATTO CON UN SOLO FAMILIARE

(\*\*) ETÀ' INFERIORE A 3 MESI CONTATTO HUB IMMEDIATO PER VISITA O RICOVERO

## **J. Come possiamo formare ed informare le famiglie alla riduzione del rischio per SARS-CoV-2? ( A. De Prosperis, A.E. Marigliano, S. Russo)**

### **J1. Sarà facile il passaggio dalla Fase 1 (contenimento) alla Fase 2 (riapertura)?**

Per contrastare, prevenire e ridurre la diffusione dell'epidemia da virus SARS-CoV-2 il Governo Italiano ha stabilito provvedimenti di Sanità Pubblica che hanno puntato, soprattutto nella cosiddetta *FASE 1*, al distanziamento sociale (limitazione della circolazione delle persone e di allontanamento dal proprio domicilio), e all'utilizzo di dispositivi di protezione individuale (mascherine e guanti). E' stata vietata ogni forma di assembramento, le scuole e le università sono state chiuse trasferendo la didattica su via telematica e promuovendo laddove possibile lo smartworking. Alle nostre famiglie e soprattutto ai nostri bambini è stato chiesto di restare a casa aumentando rispetto al passato il loro tempo di permanenza in un ambiente quale quello domestico che può comunque nascondere dei rischi per la salute e potenziare se non vengono adottate determinate misure di sicurezza il contagio COVID-19. Guardando in prospettiva, a breve il Paese si avvierà cautamente sulla strada della ripartenza, verso la cosiddetta *FASE 2*. Riapriranno in parte le attività commerciali, si potrà nuovamente muoversi liberamente, per lo meno nell'ambito regionale, verranno ridimensionate le norme di contenimento. Questo non vorrà dire che il pericolo è passato, sarà comunque necessario continuare a mantenere un atteggiamento di prudenza ma ancor più di organizzazione e rispetto delle regole. Al momento non è dimostrato che la trasmissione di COVID-19 derivi direttamente dal contatto con oggetti di uso comune sui quali il virus si depositerebbe, esistono però evidenze che virus appartenenti allo stesso gruppo (coronavirus, il virus della SARS e il virus della MERS) possono persistere su superfici inanimate fino a 9 giorni in funzione del materiale su cui si vengono a trovare, della quantità di fluido biologico, della concentrazione virale iniziale, della temperatura dell'aria e dell'umidità relativa, anche se non è stata dimostrata la loro capacità infettiva. Uno studio recente (1) ha dimostrato che il virus SARS-CoV-2 (responsabile della pandemia COVID-19), è rimasto vitale negli aerosol per tutta la durata dell'esperimento (3 ore), con una riduzione al 50% della dose infettante per litro di aria. Questa riduzione era simile a quella osservata con SARS-CoV-1. Inoltre, i ricercatori hanno sistemato una quantità nota di virus su diverse tipologie di superfici (rame, plastica, cartone, acciaio inossidabile) e successivamente hanno verificato il variare della capacità infettante del virus con il trascorrere delle ore, per 7 giorni. Hanno utilizzato condizioni ambientali simili a quelle di una normale abitazione (21-23° di T e 40% di umidità). La vitalità più lunga di entrambi i virus (SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1) è stata osservata su acciaio inossidabile e plastica; l'emivita media stimata di SARS-CoV-2 era di circa 5,6 ore su acciaio inossidabile e 6,8 ore su plastica. Gli autori ritengono possibile la trasmissione in aerosol di SARS-CoV-2, poiché il virus può rimanere vitale e infettivo per ore e su superfici fino a giorni. Sembra quindi possibile che il virus SARS-CoV-2 si possa diffondere e contagiare anche per via aerea ma i dati scientifici sono pochi e andrebbero ulteriormente confermati. Si riconosce inoltre al Particolato

(PM) la capacità di veicolare particelle biologiche o pseudobiologiche e quindi anche i virus, ma sebbene non sia ancora possibile attribuire alla contaminazione ambientale la maggiore diffusione del virus, va detto che le alte concentrazioni di Particolato (PM) aumentano la suscettibilità a malattie respiratorie e cardiovascolari ulteriore fattore di rischio per l'infezione da COVID-19 (2).

Da quanto detto appare chiaro come sia importante informare le famiglie sui comportamenti da adottare a tutela e prevenzione della salute di adulti e bambini al fine di continuare a ridurre al minimo il rischio di contagio da COVID-19.

## **J2. NORME COMPORTAMENTALI E STRATEGIE D'INTERVENTO AL FINE DI MIGLIORARE LA QUALITA' DELL' ARIA IN CASA E PREVENIRE IL RISCHIO CONTAGIO COVID-19**

**Garantire un buon ricambio dell'aria in tutti gli ambienti domestici, in maniera naturale**, aprendo le finestre e i balconi con maggiore frequenza (almeno 3 volte al giorno), in considerazione del fatto che alcuni ambienti sono diventate delle "nuove" postazioni di lavoro e di studio. L'aria esterna opera una sostituzione e un rinnovo di quella interna e una diluizione/riduzione delle concentrazioni di specifici inquinanti

**Aprire, finestre e balconi che si affacciano sulle strade meno trafficate** (anche in questo momento in cui il livello del traffico è molto basso) e durante i periodi di minore passaggio di mezzi o lasciarle aperte laddove possibile la notte.

**Negli ambienti/locali senza finestre** (es. ripostigli, bagni, ecc.), ma dotati di ventilatori/estrattori questi devono essere mantenuti in funzione per tutto il tempo di permanenza per ridurre le concentrazioni delle varie sostanze nell'aria.

**Nel caso in cui l'abitazione sia dotata di un impianto centralizzato di riscaldamento è opportuno mantenere idonee condizioni microclimatiche**, evitare l'aria troppo secca e non dimenticare di mantenere un certo grado di umidità relativa (usualmente in un ambiente *indoor* domestico l'umidità relativa varia dal 30% al 70%). I filtri dell'aria di ricircolo in dotazione all'impianto vanno puliti regolarmente, in base alle indicazioni fornite dal produttore. La polvere catturata dai filtri rappresenta un ambiente favorevole alla proliferazione di batteri e funghi, e comunque di agenti biologici.

**Evitare di utilizzare e spruzzare prodotti per la pulizia detergenti/disinfettanti spray direttamente sul filtro** per non inalare sostanze inquinanti (es. COV), durante il funzionamento pulire regolarmente le prese e le griglie di ventilazione con panni in microfibra inumiditi con acqua e sapone, oppure con alcool etilico al 75% asciugando successivamente.

**Leggere attentamente le etichette e le istruzioni d'uso prima di utilizzare qualsiasi prodotto.** L'errato utilizzo o diluizione di un prodotto può ridurre l'efficacia della pulizia o portare a risultati finali inattesi. Inoltre l'uso eccessivo e ripetuto può causare irritazione delle vie respiratorie

rendendole più vulnerabili a batteri e virus.

**È importante controllare i simboli di pericolo sulle etichette.** Scegliere, se possibile, prodotti senza profumazione/fragranze e senza allergeni: **il pulito non ha odore.** Non miscelare i prodotti di pulizia, in particolare quelli contenenti ipoclorito di sodio, come la candeggina, con ammoniaca, o altre sostanze acide, ad esempio aceto, e non aggiungere ammoniaca ad anticalcare/disincrostanti.

**Molti dei comuni prodotti utilizzati per la pulizia della casa se usati correttamente possono inattivare il virus SARS- CoV-2.**

- **Una particolare attenzione deve essere posta alle superfici toccate più frequentemente:** porte, maniglie delle porte, finestre, tavoli, interruttori della luce, servizi igienici, rubinetti, lavandini, scrivanie, sedie, telefoni cellulari, tastiera, telecomandi e stampanti. Utilizzare panni in microfibra inumiditi con acqua e sapone e/o con alcool etilico al 75% o con una soluzione di ipoclorito di sodio diluita allo 0,5% di cloro attivo per i servizi igienici e le altre superfici (es. la candeggina sul mercato è generalmente al 5% o al 10% di contenuto di cloro), e allo 0,1% di cloro attivo per tutte le altre superfici da pulire, tenendo in considerazione la compatibilità con il materiale da detergere, l'uso e l'ambiente.
- **I detergenti a base di cloro non possono essere utilizzabili su tutti i materiali;** i materiali compatibili con il loro uso sono il polivinilcloruro (PVC), il polietilene (PE), il polipropilene (PP), il poliacetale, il poliossimetilene (POM), il Buna-Gomma di nitrile, il poliestere bisfenolico, la fibra di vetro, il politetrafluoroetilene (teflon®), il silicone (SI), l' Acrilonitrile Butadiene Stirene (ABS), il policarbonato (PC), il polisulfone, l'acciaio inossidabile (o *inox*), il titanio, mentre acciaio basso-legato, poliuretano, ferro e metalli in genere non sono compatibili.
- **Tutti i prodotti vanno usati con estrema cautela, indossando sempre i guanti** ed evitando di creare schizzi e spruzzi. Quando i materiali o gli arredi non possono essere lavati (es. tappeti, moquette e materassi), utilizzare per la pulizia elettrodomestici che non comportino la diffusione di schizzi e spruzzi caldi durante la pulizia (es. a vapore) che potrebbero aerosolizzare nell'aria eventuali sostanze tossiche, allergeni e microrganismi patogeni.
- **Arieggiare le stanze/ambienti sia durante che dopo l'uso dei prodotti per la pulizia,** soprattutto se si utilizzano intensamente prodotti disinfettanti/detergenti che presentino sull'etichetta simboli di pericolo.
- **Assicurarsi che tutti i prodotti di pulizia siano tenuti fuori dalla portata dei bambini, dei ragazzi e degli animali da compagnia.**
- **Evitare profumatori ambientali di qualsiasi tipo. Non servono per purificare l'aria.**

### **J3. Norme comportamentali da seguire per l'uscita di casa e l'ingresso in casa al fine di ridurre il rischio contagio COVID-19**

#### **QUANDO ESCI DI CASA**

- 1) Usa una mascherina di protezione che accolga naso, bocca e mento, indossa una giacca a maniche lunghe, raccogli i capelli e non utilizzare monili.
- 2) Se possibile non usare i mezzi pubblici, vai a piedi o utilizza la bicicletta o la tua automobile.
- 3) Cerca di non pagare in moneta contante, se utilizzi la moneta disinfetta poi le mani.

- 4) Quando tocchi superfici a rischio di contagio usa dei guanti monouso, o lavale subito dopo, o utilizza un gel disinfettante. Non toccarti il viso finché non hai le mani pulite.
- 5) Mantieni la distanza di almeno 1 metro dalle persone e rispetta le norme in vigore per l'accesso nei luoghi pubblici (ingresso scaglionato e o per appuntamento).
- 6) Saluta senza dare la mano o comunque senza toccare le persone.
- 7) Se tossisci e starnutisci usa un fazzoletto che accartoccerai e getterai in un secchio chiuso della spazzatura, in alternativa utilizza la piega del gomito.
- 8) Se presenti sintomi influenzali con tosse e raffreddore "resta a casa".
- 9) Se esci con il tuo animale domestico non permettergli di sfregarsi sulle superfici esterne.

## **QUANDO RIENTRI IN CASA**

- 1) Cambiati le scarpe sempre prima di entrare in casa.
- 2) Lascia la borsa, il portafoglio e le chiavi in una scatola all'ingresso.
- 3) Lava bene tutte le aree esposte (mani, polsi, viso, collo).
- 4) Pulisci con un panno morbido imbevuto di acqua e candeggina le superfici di ciò che hai portato da fuori prima di riporle.
- 5) Lava il telefono e gli occhiali con acqua e sapone o alcool. Non condividere il tuo telefono con gli altri.
- 6) Disinfetta opportunamente le zampe del tuo animale domestico.
- 7) Pulisci le ruote del passeggino e quelle della bicicletta e /o monopattino.
- 8) Ricorda che non è possibile effettuare una disinfezione totale, ma l'obiettivo è ridurre il rischio.

## **RACCOMANDAZIONI PER IL TUO BAMBINO:**

1. Quando esce di casa:
  - se ha più 2 anni mettilgli la mascherina;
  - se ha meno di 2 anni puoi utilizzare uno schermo facciale (a norma di legge appena disponibili) o evita il contatto con persone a rischio.
2. Insegnagli a lavare le mani correttamente prima e dopo essere andato in bagno e aver soffiato il naso, prima di mangiare e soprattutto quando rientra in casa, dopo il gioco e lo svolgimento dei compiti (computer, telefonino).
3. Insegnagli a tossire in maniera corretta coprendo con il gomito bocca e naso in assenza di fazzoletto e a mantenere l'igiene del naso.
4. Insegnagli che non deve bere dalla bottiglia e dai bicchieri degli altri e non si deve portare oggetti di nessun tipo alla bocca (matita, penna, telecomandi, ect).
5. Per quanto riguarda i giochi e le attività all'aperto cerca di preferire quelli che prevedono distanza, con rispetto delle regole (andare in bicicletta, sui pattini e ripristinare i vecchi giochi da cortile (campana, nascondino). Per i giochi di squadra limitarsi ai passaggi con la palla e ai tiri in porta o al canestro.

## **Norme comportamentali per l'accesso allo studio medico**

Come si potrà accedere agli studi medici durante la FASE 2 dell'infezione COVID-19: ***A protezione di tutti gli assistiti, lo studio seguirà una sua organizzazione necessaria ed essenziale alla tutela della salute anche in considerazione del periodo pandemico***

- 1) Non è possibile accedere autonomamente allo studio. Il protocollo emergenza pandemica a protezione dei pazienti prevede di gestire le problematiche mediche minori, laddove possibile, con consulenze telefoniche e videochiamate al fine di ridurre gli spostamenti e i contatti.
- 2) Le visite saranno effettuate esclusivamente su prenotazione che deve avvenire mediante messaggio o telefonata, negli orari dichiarati dello studio. Il medico deciderà la programmazione dopo un attento triage telefonico.
- 3) I pazienti che hanno bisogno di prescrizioni di ricette per farmaci o visite specialistiche o indagini non dovranno accedere allo studio ma contatteranno il medico o la segreteria per l'invio informatico della ricetta o in altro modo concordato.
- 4) L'accesso in studio della visita programmata sarà consentito ad una sola persona che accompagna il bambino.
- 5) Le persone che accedono allo studio dovranno indossare mascherine e guanti.
- 6) La condivisione delle regole ci permetterà di affrontare nella maniera più ottimale questo momento difficile che ha coinvolto il mondo intero. Collaboriamo tutti con serietà e senza inutili ansie, tenendo presente che la leggerezza di un individuo può innescare una grave malattia in un altro.

*(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)*

## **K. Prevenzione per gli operatori sanitari: DPI (Dispositivi di Protezione Individuale) e sanificazione degli ambulatori ( R.Buonavolontà, F. Carlomagno )**

Per dispositivo di protezione individuale (DPI) si intende qualsiasi attrezzatura destinata ad essere indossata e tenuta dal lavoratore allo scopo di proteggerlo contro uno o più rischi presenti nell'attività lavorativa, suscettibili di minacciarne la sicurezza o la salute durante il lavoro, nonché ogni complemento o accessorio destinato a tale scopo.

I DPI devono essere prescritti solo quando non sia possibile attuare misure di prevenzione dei rischi (riduzione dei rischi alla fonte, sostituzione di agenti pericolosi con altri meno pericolosi, utilizzo limitato degli stessi), adottare mezzi di protezione collettiva, metodi o procedimenti di riorganizzazione del lavoro.

Il lavoratore è obbligato a utilizzare correttamente tali dispositivi, ad averne cura e a non apportarvi modifiche, segnalando difetti o inconvenienti specifici. Per alcuni DPI è fatto obbligo di sottoporsi a programmi di formazione e di addestramento.

**L'art. 76 del D.Lgs. n. 81/08 indica le caratteristiche che devono avere i DPI per poter essere utilizzati:**

- devono essere adeguati ai rischi da prevenire e alla loro entità senza comportare di per sé un rischio maggiore
- devono essere adeguati alle condizioni esistenti sul luogo di lavoro
- devono essere rispondenti alle esigenze ergonomiche o di salute del lavoratore
- devono poter essere adattabili all'utilizzatore secondo le sue necessità
- devono essere in possesso dei requisiti essenziali intrinseci di sicurezza, cioè essere conformi alle norme di cui al D.Lgs. 4 dicembre 1992, n. 475 (marcatura CE) e sue successive modificazioni

I DPI sono classificati in base alle parti del corpo che devono proteggere (allegato VIII del D.Lgs. n. 81/08):

- dispositivi di protezione della testa
- dispositivi di protezione dell'udito
- dispositivi di protezione degli occhi e del viso
- dispositivi di protezione delle vie respiratorie
- dispositivi di protezione delle mani e delle braccia
- dispositivi di protezione dei piedi e delle gambe
- dispositivi di protezione della pelle
- dispositivi di protezione del tronco e dell'addome
- dispositivi di protezione dell'intero corpo
- indumenti di protezione

# Requisiti dei DPI – art 76 D.Lgs 81/08

---

## adeguati alle condizioni esistenti sul luogo di lavoro

- adeguati all'ambiente in cui vengono utilizzati, in relazione a: microclima, rumore, visibilità, condizioni atmosferiche (in esterno) etc..

## tenere conto delle esigenze ergonomiche o di salute del lavoratore

- Possono causare allergie?
- Sono pesanti da indossare-portare? (MMC)
- Possono non essere confortevoli? (ergonomia)

Prima di indossare i DPI è consigliabile rimuovere gli oggetti personali (anelli, orologi, etc.).

### Vestizione

1. **Praticare l'igiene delle mani con acqua e sapone o soluzione alcolica**
2. **indossare un primo paio di guanti**
3. **indossare eventuale divisa d'ambulatorio**
4. **indossare il camice monouso**
5. **indossare calzari monouso o idonee calzature**
6. **se capelli lunghi indossare cuffietta**
7. **indossare idoneo filtrante facciale FFP2/FFP3**
8. **indossare un secondo paio di guanti**
9. **indossare schermo facciale o se non disponibile occhiali di protezione**

Caratteristiche dei materiali filtranti:

- 1) Le **mascherine chirurgiche** sono dispositivi di protezione individuale e sono di 4 tipi: I, IR, II, IIR con protezione crescente in base agli strati filtranti e la conseguente filtrazione batterica (98% per il IIR), non sono idonee per l'ambiente medico, se sono disponibili filtranti FFP2/FFP3.  
Proteggono da schizzi e particelle visibili di secrezioni respiratorie e nasali, ma non dall'aerosol virale vero e proprio; andrebbero sostituite ogni 2-3 ore perché allorquando esse si inumidiscono perdono di efficacia, oppure dopo ogni paziente febbrile e/o con sintomatologia respiratoria.
- 2) Il **respiratore con filtrante facciale** è l'unico tipo di DPI che può proteggere anche dal virus e va indossato dopo aver lavato accuratamente le mani e adattandolo al naso con attenzione, assicurandosi che aderisca al viso.

L'efficacia filtrante viene indicata con sigle FF da P1 a P3: FFP1 indica un'efficacia filtrante minima contro le particelle solide del 78% circa, FFP2 un'efficacia minima del 92% contro le particelle solide e liquide, che arriva al 98% per il tipo FFP3.

**Per la protezione dai virus sono indicati i tipi FFP2 ed FFP3 oppure rispettivamente N95 ed N99 per la classificazione americana.**

**Questi DPI vanno sostituiti dopo 8 ore, in teoria mai riutilizzati (parleremo in seguito delle possibilità di sanificazione dei materiali filtranti) e smaltiti dopo l'uso (specie se c'è sospetto di contaminazione) con i rifiuti speciali.**

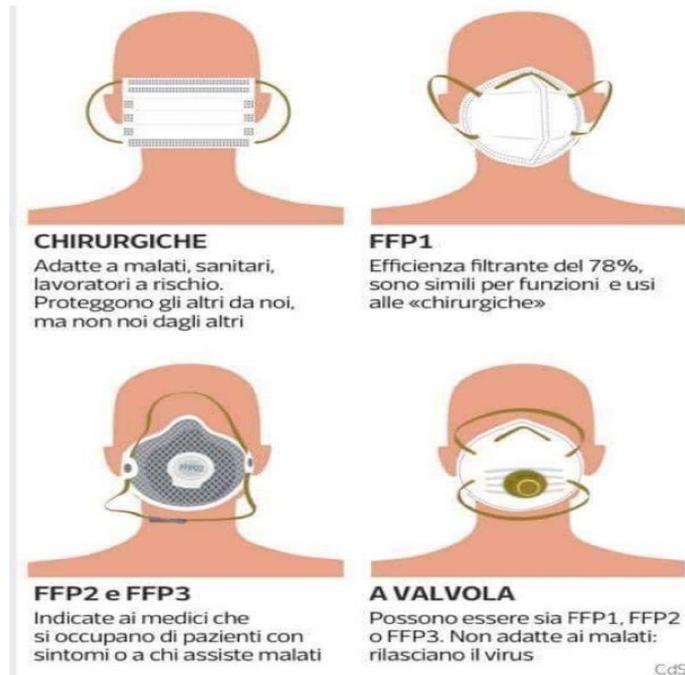
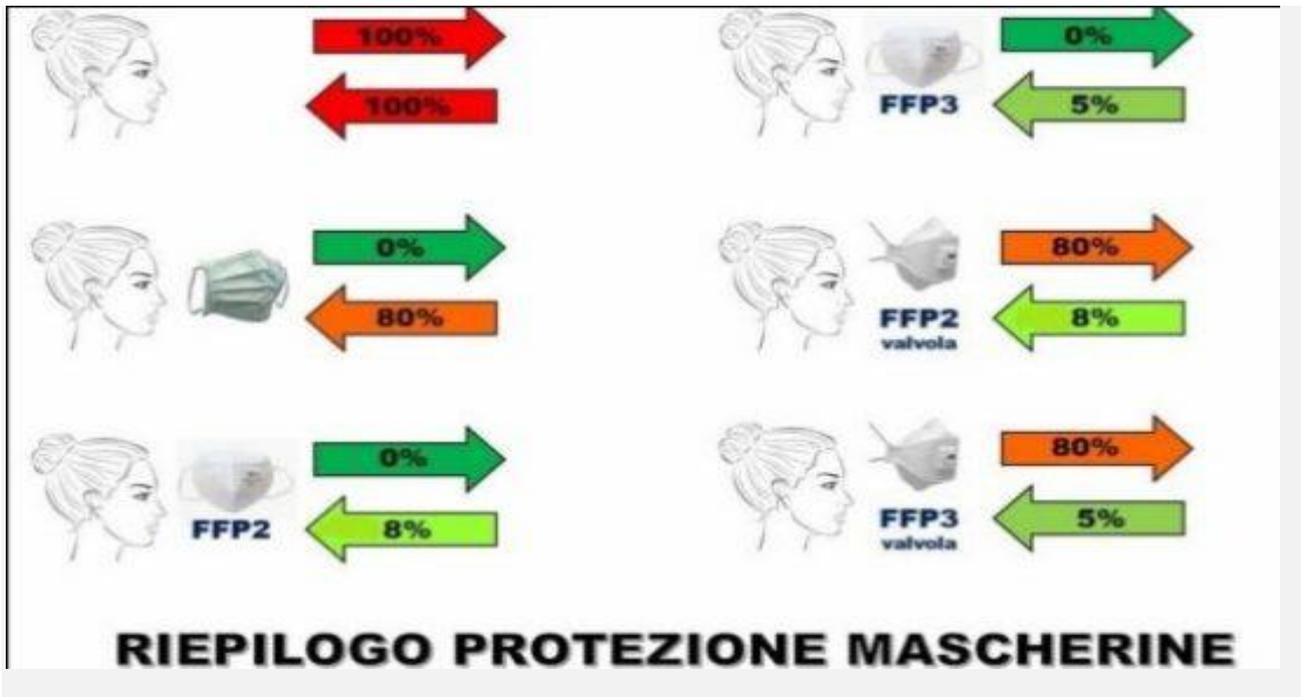
Devono aderire bene al volto quindi la barba folta non è compatibile con questo tipo di mascherine.

L'OMS raccomanda l'uso del filtrante facciale FFP2 quando si effettuano procedure che generano droplets ed, in generale, sarebbero le migliori da usare durante l'attività ambulatoriale.

Per proteggersi dalle secrezioni respiratorie infette o in caso di sospetto clinico è consigliabile utilizzare maschere filtranti FFP3. Le mascherine FFP2/FFP3 ( O N95/N99 ) con valvola favoriscono la respirazione **dell'operatore e sarebbero da preferire in caso di utilizzo prolungato per molte ore, ma hanno lo svantaggio di essere controindicate in chi è infetto perché in questo caso sarebbe possibile una diffusione del virus (agevolato dalla valvola che ha un flusso monodirezionale in uscita)**. Sarebbe, pertanto, corretto suggerire ai nostri pazienti di non utilizzare mascherine dotate di valvola e in caso di utilizzo da parte di operatori sanitari di DPI con valvola di coprire la mascherina FFP2/3 con mascherina chirurgica.



<u>Tipo di maschera</u> (sistema classificativo americano)	<u>Efficacia filtrazione</u>	<u>Tipo di maschera</u> (sistema classificativo europeo)
N95	≥95%	FFP2
N99	≥99%	FFP3



## Procedure di rimozione

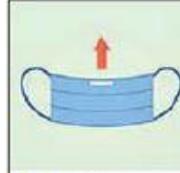
I dispositivi vanno rimossi in maniera da minimizzare il rischio di contaminazione. Evitare il contatto con una mascherina supposta infetta e con la superficie delle mani nude o viso. I DPI vanno smaltiti con i rifiuti speciali.

Qualora si abbiano DPI riutilizzabili, decontaminarli, utilizzando detergenti spray a base di detergenti antibatterici, quali ipoclorito di sodio o salviettine con lo stesso principio attivo.

## Sequenza:

1. disinfettare i guanti con soluzione alcolica
2. rimuovere il camice monouso e smaltirlo nei rifiuti speciali;
3. rimuovere la cuffietta
4. rimuovere la maschera dal lato esterno, sfilandola utilizzando gli elastici, senza mai toccarne la superficie esterna e smaltirla nei rifiuti speciali
5. lavare le mani accuratamente
6. rimuovere i guanti e smaltirli; sostituirli con guanti puliti in caso di proseguimento dell'attività ambulatoriale. Se i guanti indossati hanno polsini lunghi, sfilare il camice continuando con i polsini dall'interno, evitando il contatto con le parti esposte
7. rimuovere e sanificare gli occhiali o lo schermo facciale
8. se idonee calzature sanificare con soluzione alcolica al 70% o con salviette all' ipoclorito di sodio oppure sfilare i calzari
9. rimuovere il secondo paio di guanti
10. igienizzare le mani con soluzione alcolica o acqua e sapone

## Come si indossano le mascherine

					
<b>Step 1:</b> Lavati le mani con gel alcolico o con acqua e sapone prima di toccare la mascherina	<b>Step 2:</b> Controlla che la mascherina non sia rotta o che abbia buchi	<b>Step 3:</b> Distendi la mascherina e tieni la parte più rigida in alto e la parte colorata verso l'esterno	<b>Step 4:</b> Tieni la mascherina per gli elastici e agganciali dietro le orecchie	<b>Step 5:</b> Assicurati che la mascherina copra il naso e la bocca e che aderisca bene al viso e sotto il mento	<b>Step 6:</b> Sagoma bene il bordo superiore lungo i lati del naso verso le guance

## Come si tolgono le mascherine

					
<b>Step 1:</b> Lavati le mani con gel alcolico o con acqua e sapone prima di toccare la mascherina	<b>Step 2:</b> Evite di toccare la mascherina che potrebbe essere contaminata	<b>Step 3:</b> Tieni la mascherina per gli elastici sui bordi e sganciali da dietro le orecchie	<b>Step 4:</b> Sanifica la mascherina spruzzandola con una soluzione alcolica se devi riutilizzarla	<b>Step 5:</b> Getta la mascherina nel cestino dei rifiuti se è danneggiata o se ne usi una nuova. Non disperderla nell'ambiente	<b>Step 6:</b> Lavati le mani con gel alcolico o con acqua e sapone dopo aver toccato la mascherina

## Sanificazione mascherine

Qualora si rendesse necessario il riutilizzo dei DPI, si è dimostrato di discreta utilità l'utilizzo dei raggi UV, considerando però che l'efficienza del potere filtrante della mascherina si potrebbe ridurre. Non è risultato, invece, utile sanificare le mascherine con alcol al 75%, per la quasi totale inattivazione del tessuto filtrante.

Samples	Meltblown fiber filtration media		Static-charged cotton		E. Coli. Disinfection Efficiency
	Filtration efficiency (%)	Pressure drop (Pa)	Filtration efficiency (%)	Pressure drop (Pa)	
70°C hot air in oven, 30min	96.60	8.00	70.16	4.67	>99%
UV light, 30min	95.50	7.00	77.72	6.00	>99%
75% alcohol, soaking and drying	56.33	7.67	29.24	5.33	>99%
Chlorine-based disinfection, 5min	73.11	9.00	57.33	7.00	>99%
Hot water vapor from boiling water, 10min	94.74	8.00	77.65	7.00	>99%
Initial samples before treatment	96.76	8.33	78.01	5.33	

Conclusions: **DO NOT use alcohol and chlorine-based disinfection methods.** These will remove the static charge in the microfibers in N95 facial masks, reducing filtration efficiency. In addition, chlorine also retains gas after de-contamination and these fumes may be harmful.

Table 2: Data supplied courtesy of [Professor Yi Cui](#) | Materials Science and Engineering, Stanford University and [Professor Steven Chu](#) | Physics and Molecular & Cellular Physiology, Stanford University on behalf of 4C Air Incorporated.

## Ambienti sanitari

La sala d'attesa e l'ambulatorio dovranno essere sanificati una volta al giorno o più frequentemente in caso di spandimenti evidenti. Vanno sanificate le superfici a maggiore frequenza di contatto da parte del paziente (sedie, maniglie delle porte, interruttori, scrivanie, etc...) e le zone dedicate alla vestizione/svestizione dei DPI da parte degli operatori. Per la decontaminazione ambientale è necessario utilizzare attrezzature dedicate o monouso. Le attrezzature riutilizzabili devono essere decontaminate dopo l'uso con un disinfettante a base di cloro. Il personale addetto alla sanificazione deve essere formato e dotato dei DPI previsti: mascherina chirurgica e guanti monouso.

Disinfettare periodicamente i condizionatori con appositi gel igienizzanti.

Se la sala d'attesa lo permette organizzare con separatori vie di ingresso ed uscita.

**Per completezza inseriamo la revisione 28 marzo 2020 dell' ISS, riguardo l'utilizzo delle mascherine in regime di attività ambulatoriale considerando che queste valutazioni potrebbero valere allo stato attuale, ma risultare superate in futuro.**

## Organizzazione dell'attività ambulatoriale quotidiana

“Nonostante tutto ciò che è stato detto in precedenza l'ISS raccomanda l'uso della mascherina chirurgica in caso di attività ambulatoriale rivolta a paziente senza sintomi respiratori o febbrile, come da schema allegato, per cui sarebbe auspicabile per ridurre il consumo improprio ed eccessivo di DPI e prevenire la loro carenza che si considerasse di raggruppare le attività e pianificare le stesse per quanto possibile in base alle caratteristiche del paziente (neonato sano/controllo crescita di bimbo sano vs paziente febbrile o con sintomi respiratori e/o esecuzione di tampone faringeo etc...). Tale riorganizzazione dell'attività giornaliera potrebbe minimizzare il consumo di DPI e le procedure di vestizione/vestizione.

(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)

\*\*\*\*\*

## Smaltimento DPI

(Integrazione 27 maggio 2020)

La necessità di direttive condivise per lo smaltimento dei dispositivi di protezione individuale dagli ambulatori è previsto e tutelato dalla normativa europea di catalogazione dei rifiuti come **specifica tipologia di rifiuto** che viene prodotto principalmente **nelle strutture ospedaliere e sanitarie o nelle cliniche mediche**, e integralmente condiviso dalle disposizioni di legge italiane.

Nulla cambia durante la pandemia COVID-19, ma è utile osservare da parte dei PIs e della ditta affidataria della raccolta, alcune precauzioni per aumentare la sicurezza sanitaria.

### AMBULATORI

Parliamo di: RIFIUTI DI CLASSE CER 180103

**CER  
180103**

rifiuti che devono essere raccolti e smaltiti applicando precauzioni particolari per evitare infezioni

Sono i rifiuti per i quali abbiamo (o dovremmo avere) contratto di smaltimento e per i quali è prevista a carico delle ditte specializzate la **termodispersione in sicurezza**, per le quali la normativa è standardizzata e normata.

Per quanto ci riguarda quindi lo smaltimento si esegue in regime di sicurezza, aggiungendo eventualmente alcuni accorgimenti:

-in caso di DPI sospetto (per contatto familiare o presenza di sintomatologia) separare con busta dedicata contrassegnata nel contenitore per rifiuti e cospargere con ipoclorito di sodio alla percentuale dell' 0,1%.

-contattare la ditta di smaltimento per concordare un prelievo supplementare o definire il prelievo successivo.

-alcune ditte di smaltimento rifiuti consegnano i contenitori di raccolta pretrattati con ipoclorito di sodio (opinabile per l' effetto temporaneo del trattamento), e utilizzano all' atto della chiusura una disinfezione finale sempre con ipoclorito.

Veniamo alla regolamentazione per lo smaltimento per la popolazione dei DPI utilizzati (mascherine e guanti)  
Le mascherine vanno smaltite nell' indifferenziato fino a nuove disposizioni.

### **SMALTIMENTO DEI GUANTI IN AMBIENTE LAICO, UN NUOVO PROBLEMA?**

In commercio esistono tre tipi **guanti**.

-in lattice, sostanza biodegradabile, solo in apparenza simile alla plastica, proveniente dagli alberi della gomma.

-in nitrile, una gomma sintetica molto elastica.

-in vinile, praticamente plastica, visto che sono a base di polivinilcloruro (Pvc) e sono considerati i più resistenti. Mentre nei primi due casi (lattice e nitrile) i guanti vanno nell'indifferenziata, che viene sottoposta a termodispersione e quindi sicura per eventuale rischio biologico, nel terzo caso (il vinile) devono essere smaltiti nei contenitori destinati ai rifiuti di plastica.

Si pone quindi il problema non ancora normato, dello smaltimento del guanto in vinile, che se inserito nella catena della plastica rientrerebbe nel riciclo della stessa, considerando però che le alte temperature utilizzate nel procedimento sono in grado di inattivare i virus. (Rimane il problema dello stoccaggio dei rifiuti in plastica in attesa di riciclo). A tale proposito il Governo ha provveduto con la disposizione emanata dal Ministero dell' ambiente e della tutela del territorio e del mare in data 30/03/2020

Oggetto: Circolare ministeriale recante “Criticità nella gestione dei rifiuti per effetto dell’Emergenza COVID-19 – indicazioni.”,

referita ai canoni di sicurezza da utilizzare per la raccolta dei rifiuti cittadini ed il loro stoccaggio, nella quale è interessante rilevare: **la necessità di individuare centri di stoccaggio e di incenerimento e la precauzione di operare disinfezione dei rifiuti sospetti.**

Tabella riepilogativa DPI

DPI	SMALTIMENTO SANITARIO	SMALTIMENTO CIVILE	NOTE SMALTIM. CIVILE
MASCHERINA CHIRURGICA	RIFIUTI SPECIALI	COMPARTO INDIFFERENZIATO	
FFP2-FFP3	RIFIUTI SPECIALI	COMPARTO INDIFFERENZIATO	UTILIZZO NON PREVISTO
CAMICE MONOUSO	RIFIUTI SPECIALI	COMPARTO INDIFFERENZIATO	
GUANTO VINILE	RIFIUTI SPECIALI	COMPARTO PLASTICA	UTILE DISINFEZIONE
ALTRO GUANTO	RIFIUTI SPECIALI	COMPARTO INDIFFERENZIATA	

#### FONTI

- Regolamento (UE) n. 1357/2014 della Commissione, del 18 dicembre 2014 per la gestione dei rifiuti
- Gazzetta Ufficiale 15 febbraio 1997, n. 38 e successive modifiche

## I bambini e le mascherine protettive

(Integrazione 30 maggio 2020)

Dai due anni risulta estremamente complicato mantenere un'igiene della mascherina. Il contatto con le mani dei bambini e a loro volta le mani con giocattoli o altri oggetti fa sì che la mascherina resti sterile per ben poco tempo. Inoltre trovare sul mercato mascherine idonee ai profili del viso per età risulta complicato ed rischia di essere una procedura inefficace. Le mascherine efficaci sono quelle che sostituiscono al cotone filtri che abbattano in buona percentuale l'ingresso di agenti infettanti. Sono definite mascherine di comunità, utili per limitare la circolazione del SARS-CoV-2. (DPCM 26 aprile 2020). I lavori presenti in letteratura hanno poche casistiche e comunque non su soggetti pediatrici nei quali la mascherina viene toccata molto più che nel soggetto adulto.

Come da disposizione ministeriale, quindi, mascherina dai 6 anni in poi, e solo nel soggetto collaborante. Infatti in un soggetto con cronicità psichiche o neurologiche, o comunque non collaborante, è un presidio di difficile utilizzo. Le mascherine con filtro tipo chirurgico sono dispositivi di protezione individuale più efficaci della mascherina di comunità, utili per le uscite in ambienti laici (non a rischio), In caso di frequentazione di ambienti medici il paziente pediatrico dovrebbe indossare la chirurgica della quale esistono 4 tipi: I, IR, II, IIR con protezione crescente in base agli strati filtranti e la conseguente filtrazione batterica (98% per il IIR). Lo stesso non si può dire per le mascherine in cotone, la cui filtrazione al momento non è valutabile in percentuale di filtrazione.

Le mascherine, in base al **DPCM del 26 Aprile** scorso sono divenute obbligatorie negli spazi confinati o all'aperto in cui non è possibile o garantita la possibilità di mantenere il distanziamento fisico.

In questo caso, in base al **comma 2 dell'articolo 3** dello stesso DPCM, "possono essere utilizzate mascherine di comunità, ovvero mascherine monouso o mascherine lavabili, anche auto-prodotte, in materiali multistrato idonei a fornire un'adeguata barriera e, al contempo, che garantiscano comfort e respirabilità, forma e aderenza adeguate che permettano di coprire dal mento al di sopra del naso".

Le mascherine rappresentano una misura complementare per il contenimento della trasmissione del virus e non possono in alcun modo sostituire il distanziamento fisico, l'igiene delle mani e l'attenzione scrupolosa nel non toccare il viso, il naso, gli occhi e la bocca.

Di seguito ecco alcune FAQ sul corretto utilizzo e le funzioni delle mascherine in questa fase epidemica.

**1. Che differenza c'è tra le cosiddette mascherine di comunità e le mascherine chirurgiche?**

Le mascherine chirurgiche sono le mascherine a uso medico, sviluppate per essere utilizzate in ambiente sanitario e certificate in base alla loro capacità di filtraggio. Rispondono alle caratteristiche richieste dalla norma UNI EN ISO 14683-2019 e funzionano impedendo la trasmissione.

Le mascherine di comunità, come previsto dall'articolo 16 comma 2 del DL del 17 marzo 2020, hanno lo scopo di ridurre la circolazione del virus nella vita quotidiana e non sono soggette a particolari certificazioni. Non devono essere considerate né dei dispositivi medici, né dispositivi di protezione individuale, ma una misura igienica utile a ridurre la diffusione del virus SARS-CoV-2.

**2. Quali sono le caratteristiche che devono avere le mascherine di comunità?**

Esse devono garantire una adeguata barriera per naso e bocca, devono essere realizzate in materiali multistrato che non devono essere né tossici né allergizzanti né infiammabili e che non rendano difficoltosa la respirazione. Devono aderire al viso coprendo dal mento al naso garantendo allo stesso tempo confort.

**3. La mascherina è obbligatoria anche per i bambini?**

Dai sei anni in su anche i bambini devono portare la mascherina e per loro va posta attenzione alla forma evitando di usare mascherine troppo grandi e scomode per il loro viso.

**4. È possibile lavare le mascherine di comunità?**

È possibile lavare le mascherine di comunità se fatte con materiali che resistono al lavaggio a 60 gradi. Le mascherine di comunità commerciali sono monouso o sono lavabili se sulla confezione si riportano indicazioni che possono includere anche il numero di lavaggi consentito senza che questo diminuisca la loro performance.

**5. Quali mascherine devo usare nel caso in cui compaiano sintomi di infezione respiratoria?**

Nel caso in cui compaiano sintomi è necessario l'utilizzo di mascherine certificate come dispositivi medici.

## **6. Come smaltire le mascherine?**

- Se è stata utilizzata una mascherina monouso, smaltirla con i rifiuti indifferenziati;
- se è stata indossata una mascherina riutilizzabile, metterla in una busta e seguire le regole per il suo riutilizzo dopo apposito lavaggio.

# L. Metodi Di Disinfezione / Sterilizzazione ( F. Carlomagno, A. D'Avino, G. Tajana )

## Sanificazione

La sanificazione è l'insieme dei procedimenti atti a rendere salubri gli ambienti mediante attività di pulizia, di detergenza e di successiva disinfezione. Ad oggi non esiste una normativa specifica per gli ambienti sanitari nei quali quotidianamente operiamo. Allo stato delle conoscenze scientifiche e delle opportunità di utilizzo pratico dei presidi esistenti, per gli studi professionali dei Pediatri di Famiglia abbiamo fatto particolare riferimento alle tre recentissime fonti di seguito indicate:

- 1) Circolare Ministero della Salute n. 5443 del 22 febbraio 2020 (COVID-19: Nuove indicazioni e chiarimenti ... Pulizia in ambienti sanitari);
- 2) Rapporto ISS Covid-19 Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2: Versione del 23 marzo 2020;
- 3) Modelli di gestione territoriale da parte del MMG di casi sospetti o accertati di Covid-19; Gruppo di lavoro F.I.M.M.G. COVID-19 Vers. 19/4/2020.

Il corretto utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, l'igiene e più in generale le modalità operative del Pediatra di Famiglia e del personale di studio hanno orientato i "modelli" di contenimento dell'infezione nei nostri ambienti professionali, che restano i capisaldi del nostro lavoro quotidiano e sono sviluppati in altri capitoli della guida.

Qui cercheremo di trattare quegli argomenti, ben noti a tutti i Pediatri di Famiglia, che sono parte imprescindibile della loro attività, e ci soffermeremo su quegli aspetti della sanificazione che sembrano suscettibili di sviluppi futuri.

### Ventilazione

-Gli ambienti devono essere frequentemente ventilati (non meno di 2-3 volte al giorno) per tempi proporzionali al rischio di esposizione stimato (da 1 a 3 ore).

### Il lavaggio delle mani

-Va eseguito per almeno due minuti, prelevando il detergente, meglio se arricchito da disinfettante, preferibilmente da distributore ad infrarossi, per non avere contatti con le superfici del contenitore.

Le procedure di sanificazione rappresentano un utile completamento della nostra attività, secondo principi di ragionevolezza e di tipologia di ambiente lavorativo. Siamo consapevoli che, a seconda del setting assistenziale, la scelta delle migliori procedure e dei prodotti utilizzati per la sanificazione sarà modificata in base alle informazioni disponibili sulla sopravvivenza del virus SARS-CoV-2 negli ambienti e sulle vie di trasmissione.

Non è ancora del tutto chiaro se esiste la possibilità che una persona possa infettarsi esclusivamente toccando superfici e/o oggetti contaminati. Alcuni studi hanno dimostrato la persistenza del virus su superfici inerti fino ad un massimo di nove giorni, ma è anche riportata la facilità con cui il virus possa essere inattivato utilizzando procedure di comune disinfezione: in primis etanolo (62-71%), perossido d'idrogeno (0,5%) o ipoclorito di sodio (0,1%-0,5%), seguiti da cloruro di benzalconio (0,05- 0,2%) e da clorexidina gluconato (0,02%), per la minore efficacia.

Poiché non esistono linee guida italiane specifiche, con le dovute cautele legate ad un setting assistenziale diverso dal nostro si riportano di seguito due tabelle tradotte dal *Environmental Cleaning and Disinfectants for Physicians' Offices - British Columbia Centre for Disease Control ( CDC )* di Vancouver, Canada: la prima con le frequenze di pulizia consigliate per gli studi medici e la seconda (modificata) con l'elenco degli agenti disinfettanti e delle loro concentrazioni efficaci contro il nuovo Coronavirus.

Frequenze di pulizia consigliate per gli studi medici	
Tipo di superficie da pulire	Frequenza
Attrezzatura condivisa Esempi: stetoscopi, polsini per la pressione sanguigna, otoscopi	Tra un paziente e l'altro
Superfici orizzontali e tattili Esempi: contatori, bilance per bambini, tavoli, lettino da visita	Dopo una persona con sintomi respiratori e almeno quotidiano
Superfici frequentemente toccate Esempi: equipaggiamento medico, pomelli per porte, interruttori della luce, telefoni, tastiere, mouse, penne, grafici, telefoni cellulari, giocattoli, bagni	Almeno 2 volte al giorno
Pulizia generale delle sale d'esame Esempi: sedie, tavoli, pavimenti	Almeno 2 volte al giorno

Elenco di agenti disinfettanti e loro concentrazioni note per essere efficaci contro coronavirus	
Agente e concentrazione	Usi
Diluizione 1: 100 Cloro: candeggina - ipoclorito di sodio (5,25%) Soluzione da 500 ppm 10 ml di candeggina a 990 ml di acqua	Utilizzato per la disinfezione di superfici e attrezzature medicali (ad es. contatori, pomoli per porte, stetoscopio, bracciale BP). Lasciare asciugare la superficie all'aria naturalmente.
Diluizione 1:50 Cloro: candeggina - ipoclorito di sodio (5,25%) Soluzione da 1.000 ppm 20 ml di candeggina a 980 ml di acqua	Utilizzato per disinfettare le superfici contaminate con fluidi corporei e rifiuti (ad es. vomito, diarrea, muco, feci) (dopo aver pulito con prima sapone e acqua). Lasciare asciugare la superficie all'aria naturalmente.

## Disinfezione e Sterilizzazione

La disinfezione è un processo mediante il quale si eliminano quasi del tutto i microrganismi patogeni, mentre la Sterilizzazione determina la totale eliminazione di ogni forma di vita.

La disinfezione si realizza con mezzi chimici e mezzi fisici.

Nel caos informativo di questo periodo si è data grande importanza alla disinfezione con mezzi chimici, quando si sa che l'uso scriteriato di mezzi chimici comporta effetti collaterali (ustioni alle mani, inspirazioni di vapori ed eventuali lesioni allergiche e irritative ad occhi e mucose). La sterilizzazione per via chimica è inoltre irreversibile. Pensate soltanto alla maggior parte delle mascherine che dopo qualche ora sono un ricettacolo di germi e che non possono essere riutilizzate dopo sterilizzazione chimica.

### **Quali sono i mezzi chimici?**

- alogeni (cloro, iodio)
- alcoli (alcol etilico, isopropilico)
- aldeidi (formaldeide, glutaraldeide)
- fenoli (ac. fenico)
- detergenti sintetici (cloruro di benzalconio, sali quaternari di ammonio)

### **Quali attenzioni per la disinfezione con mezzi chimici?**

- Impiegare i Dispositivi di Protezione Individuale prescritti
- Mantenere le confezioni ben chiuse
- Assicurare le adatte condizioni di conservazione (temperatura, luce, ecc.)
- Schede di sicurezza sempre disponibili per pronta consultazione

### **Quali sono i mezzi fisici?**

- calore umido (ebollizione, vapore fluente, pastorizzazione)
- calore secco
- filtrazione (filtri HEPA)
- radiazioni (raggi UV)

Ora ci soffermeremo in particolare su due metodi di sterilizzazione che potrebbero rappresentare le armi future contro l'infezione da SARS-CoV-2: il primo sfrutta le radiazioni ultraviolette ed il secondo l'ozono.

## **Le radiazioni ultraviolette**

Le radiazioni sono una forma di energia che viene trasmessa nell'aria, sotto forma di onde elettromagnetiche. Oltre a essere presenti in natura, le radiazioni provengono anche da sorgenti artificiali. Caratteristica comune a tutti i tipi di radiazione è la cessione di energia alla materia attraversata. L'assorbimento di energia si manifesta in genere in un aumento locale di temperatura. La forma di radiazioni più familiare è la luce solare visibile, composta da radiazioni comprese nell'intervallo delle lunghezze d'onda che vanno dall'infrarosso (più lunghe) ai raggi ultravioletti (più corte).

### **Come funziona la luce ultravioletta**

La luce ultravioletta è una radiazione elettromagnetica con lunghezze d'onda più corte della luce visibile. L'UV può essere diviso in varie categorie, la categoria corta (UVC) è considerata "UV germicida". A certe lunghezze d'onda l'UV è dannoso per batteri, virus e altri microorganismi. Ad una lunghezza d'onda di 2537 Angstrom (254 nm) l'UV distrugge i legami molecolari del DNA dei

microorganismi, producendo dimeri di timina nel loro DNA e distruggendoli, rendendoli inoffensivi o impedendone la crescita e la riproduzione.

## Le lampade germicide

Le lampade germicide sfruttano il metodo di sterilizzazione detto radiazione ultravioletta germicida (UVGI). Le "lampadine" presenti in questi dispositivi emettono raggi ultravioletti UV della categoria C (per questo detti UV-C, presenti anche nella luce solare) caratterizzati da una lunghezza d'onda molto corta, solitamente circa 2537 Angstrom (254 nm). Quando i raggi ultravioletti UV-C colpiscono microorganismi quali virus o batteri, sono in grado di scatenare delle mutazioni nelle loro caratteristiche molecolari, in particolare su DNA ed RNA, uccidendo così gli agenti patogeni o rendendoli sostanzialmente innocui.

## Le lampade germicide sono quindi efficaci contro il SARS-CoV-2?

Al momento non esistono studi scientifici che abbiano testato direttamente l'effetto dei raggi UV-C sul nuovo coronavirus e ne abbiano confermato con ragionevole certezza l'efficacia. Esistono però studi che hanno dimostrato l'efficacia degli UV-C su agenti patogeni molto simili al COVID-19, come ad esempio la SARS o la MERS, due tipologie di coronavirus considerate molto simili nelle loro caratteristiche al nuovo Coronavirus.

## L'Ozono

Il Ministero della Salute con protocollo n. 24482 del 31 luglio 1996 ha riconosciuto l'Ozono come presidio naturale per la sanificazione degli ambienti contaminati da batteri, virus e muffe

## Cos'è e come si riconosce l'Ozono?

L'ozono è un potente disinfettante naturale, raggiunge facilmente i punti più nascosti **eliminando fino al 99,98% di impurità**, inoltre grazie alla sua capacità ossidante e igienizzante, riesce a inattivare in brevissimo tempo (variabile da pochi secondi a pochi minuti) qualsiasi agente patogeno, virus, muffe, funghi e allergeni, oltre ad abbattere gli odori, anche quelli persistenti. Inoltre, è estremamente efficace anche nel **trattamento delle acque** sia potabili che di altro tipo (centri termali, piscine, spa, ecc.) purificandole da qualsiasi contaminante biologico, chimico o minerale e rendendole straordinariamente cristalline. Questo gas naturale, si dimostra **di gran lunga più efficace** di qualsiasi prodotto naturale o di sintesi usato per gli stessi scopi. I virus e i batteri, possono **essere inattivati attraverso l'ozono**, ma solo con generatori professionali in grado di produrre una saturazione minima di 1PPM ogni 15 minuti. L'ozono è una molecola costituita da tre atomi di ossigeno di formula chimica O<sub>3</sub>. Si presenta come un gas instabile azzurrognolo, molto reattivo dal caratteristico odore pungente: a piccole dosi prende l'odore del fieno appena tagliato, mentre in quantità elevate l'odore si avvicina a quello dell'aglio.

## Come si forma in natura?

L'ozono si forma spontaneamente per effetto dei raggi ultravioletti nella stratosfera, in una fascia compresa tra i 25 e 55 Km di quota. A bassa quota sono invece rilevabili concentrazioni di ozono estremamente limitate, in quanto esso viene continuamente distrutto nel corso di reazioni con le sostanze organiche presenti. L'ozono presente nella aria, a temperatura ambiente, si scompone

nuovamente in ossigeno e la velocità di scomposizione aumenta con l' aumentare della temperatura ambiente ed in presenza di umidità e sostanze organiche.

### **Perché ha un forte potere disinfettante e deodorante?**

E' uno dei più forti ossidanti disponibile; l'effetto ossidante è in stretta relazione con la tendenza del' ozono alla decomposizione verso la forma O<sub>2</sub> con liberazione di ossigeno atomico.

### **Dove viene normalmente impiegato?**

Viene usato, oltre che in talune reazioni chimiche, soprattutto per la sua capacità di sterilizzazione dell'aria, dell'acqua e delle superfici in genere, nella disinfezione conservativa di derrate alimentari, ed in particolare per la sanificazione e deodorazione ambientale di studi medici (sale di attesa, ambulatorio) e in molte altre applicazioni non tutte elencabili.

### **Può essere stoccato (conservato) per un utilizzo successivo?**

E' un gas fortemente instabile; per tale motivo non può essere stoccato o trasportato; ma deve essere prodotto ed immediatamente utilizzato.

### **Come viene prodotto?**

Viene generalmente prodotto artificialmente in vari modi: a partire da una corrente gassosa ricca di ossigeno o da semplice aria, alla quale viene apportata energia in forma elettrica, elettrochimica o fotochimica.

L'ozono ricavato dal' ossigeno dell'aria, finito il suo ciclo si trasforma nuovamente in ossigeno senza lasciare tracce diversamente da altri prodotti chimici che possono portare a derivati tossici o dannosi.

Le vigenti disposizioni sulla sicurezza sul lavoro (D.Lgs. 626/94) e sull'igiene (155/97 H.A.C.C.P.) impongono un ambiente di lavoro sano e sicuro. Generatori di ozono per la disinfezione, deodorazione e disinfestazione ambientale da eseguirsi durante le ore notturne o di assenza del personale.

### **Come utilizzarlo?**

Disinfetta in maniera analoga al cloro ma non forma clorammine altamente tossiche. Sterilizza nettamente meglio sia nei confronti dei batteri che dei virus; non altera le caratteristiche dell'acqua, in particolare il sapore e genera una minore quantità di sottoprodotti dannosi.

### **L'ozono provoca danni a oggetti e cose?**

La potenza ossidante che è il fattore chiave del gas d'ozono, può danneggiare molti materiali, come la plastica molto economica, fogli e guarnizioni di gomma e caucciù. E da notare comunque che una esposizione temporizzata dei prodotti che sono facilmente attaccabili dall'ozono, non è percettibile,

poiché si hanno sì degradazioni, ma in modo appena evidente e solo dopo parecchi anni di esposizione e d'utilizzo, anzi il degrado dovuto ai fattori ambientali quali smog, raggi ultravioletti, e' molto più elevato di quello prodotto dall'ozono.

## **Risorse del mercato disponibili per la sanificazione dello studio professionale del Pediatra di Famiglia: conclusioni**

### **Interventi manuali**

Gli interventi manuali di igienizzazione degli ambienti di lavoro/studi medici con prodotti chimici sono insufficienti, perché vi sono punti dove è difficile se non impossibile riuscire ad asportare i contaminanti: lì proliferano batteri, virus, spore, muffe, ecc. e questo accumularsi di microrganismi infetta l'ambiente e diventa fonte di cattivi odori.

I prodotti chimici per gli ambienti (bombolette spray – vaporizzatori –schiume) lasciano sempre residui chimici.

Per gli odori: prodotti chimici profumanti (arbremagique – ambi pur –ecc.) sono prodotti con sostanze chimiche che coprono gli odori ma non li eliminano.

### **I limiti principali:**

- spesso si rivelano insufficienti;
- a volte hanno bisogno di lunghi tempi di applicazione;
- lasciano sempre residui chimici (spesso nocivi);
- sono costosi per l'operatore e quindi per il cliente;
- non garantiscono risultati soddisfacenti anche nei "punti difficili".

### **Ozono, i vantaggi principali:**

- non ha bisogno di manodopera;
- non utilizza sostanze chimiche;
- non lascia residui chimici;
- utilizzato secondo le istruzioni, non ha alcuna controindicazione;
- perfetta disinfezione anche nei punti più inaccessibili;
- costi insignificanti per ogni ciclo di sterilizzazione;
- nessun prodotto chimico è più necessario (per produrre ozono serve solo aria e elettricità);
- tempi brevissimi;
- nessun residuo;
- nessuna manutenzione ordinaria;
- nessun prodotto chimico in magazzino;
- costo di produzione pari al consumo di corrente elettrica minimo.

## Incentivi economici

In ultimo, ma non per importanza, desideriamo segnalare i benefici economici che il Governo ha garantito sotto forma di incentivi per le spese di sanificazione e per l'acquisto di attrezzature volte a evitare il contagio del virus COVID-19 nei luoghi di lavoro, a vantaggio dei soggetti esercenti attività d'impresa.

- L'articolo 64 del Decreto Legge 17/03/2020, n.18 concede alle imprese un credito d'imposta per le spese di sanificazione degli ambienti di lavoro.

In particolare *"... è riconosciuto, per il periodo d'imposta 2020, un credito d'imposta, nella misura del 50 per cento delle spese di sanificazione degli ambienti e degli strumenti di lavoro sostenute e documentate fino ad un massimo di 20 mila euro per ciascun beneficiario"*

- L'articolo 30 del Decreto Legge 08/04/2020, n. 23 concede, altresì, un credito d'imposta, secondo le misure e nei limiti di spesa complessivi previsti dall'articolo 64 suindicato, per l'acquisto di dispositivi di protezione individuale e altri dispositivi di sicurezza atti a proteggere i lavoratori dall'esposizione accidentale ad agenti biologici e a garantire la distanza di sicurezza interpersonale nei luoghi di lavoro.

## Bibliografia

1. Handbook of COVID-19 Prevention and treatment. The first affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine Compiled According to Clinical Experience. 2020
2. Rapporto ISS COVID-19n. 2/2020
3. Wang Zhou. The Coronavirus preventionhandbook: 101 science-basedtipsthatcouldsaveyour life. 2020; ISBN13: 9781510762411
4. Circolare Ministero della Salute n. 5443 del 22/02/2020
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC Atlanta). Aggiornamento Covid-19. 2020
6. Disinfection of environments in healthcare and nonhealthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2. ECDC technical report March 2020
7. Enviromental Cleaning and Disinfenctants for Physicians' Offices. British Columbia Centre for Disease control
8. Rapporto ISS COVID-19. n. 7/2020
9. Modelli di gestione territoriale da parte del MMG di casi sospetti o accertati diCovid-19; Gruppo di lavoro F.I.M.M.G. COVID-19 Vers. 19/4/2020
10. Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare.  
Istruzioni d' uso per lasanificazione dellemascherine monouso in protezioneindividuale in emergenza da COVID-19. Aggiornamento 2020
11. Stanford University. Indicazioni su sanificazione mascherine COVID-19 2020

*(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)*

# M. Come dovremo riorganizzare lo studio in corso di SARS-CoV-2?

( F. Carlomagno, G. Coppola, P. Cortese, R. de Franchis, M. De Giovanni )

## Riduzione dei rischi di contagio nell'ambulatorio del pediatra di famiglia in tempi di SARS-CoV-2

Non abbiamo al momento linee guida dettagliate e condivise sulla riorganizzazione degli studi medici dei Pediatri di Famiglia (PdF) in corso di pandemia da SARS CoV-2. Occorre peraltro sottolineare che i nostri studi, sia per le norme contrattuali che disciplinano la Pediatria di Famiglia, che per le loro caratteristiche tecniche, costruttive, di allocazione sul territorio e di organizzazione del lavoro che li contraddistinguono, non potranno mai adeguarsi agli standard di sicurezza ottimali, in particolare da rischio biologico, propri delle strutture ospedaliere di alta specializzazione. Tuttavia, alla luce delle nuove esigenze determinatesi, compresa la rimodulazione del tipo di attività dei Pdf, è possibile migliorare la loro sicurezza e funzionalità agendo soprattutto sulla organizzazione interna, ciò al fine di ridurre i rischi per i pazienti, i dipendenti che vi lavorano e per il Pediatra stesso.

Una ulteriore considerazione da fare è che purtroppo la dimensione dei numeri del contagio sul nostro territorio è attualmente in calo ma potrebbe subire fluttuazioni nei prossimi mesi così come la mappatura dei soggetti COVID-19 positivi. Il decorso spesso paucisintomatico e non di tipo francamente respiratorio della infezione da SARS CoV-2 in età pediatrica (Fig.1) è un altro elemento che gioca a nostro sfavore nella individuazione di bambini sospetti positivi che afferiscono nei nostri studi.



Fig.1

(Prof. Zuccotti - Università degli Studi di Milano-Dipart. Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco)

Per finire, il problema si amplifica per l'assenza di condivisione dei dati sanitari fra PdF e Medici di Medicina Generale (MMG) che non ci consente di avere dati nemmeno approssimativi sullo stato di salute dei genitori/accompagnatori dei nostri pazienti. Pertanto, sulla base di quanto premesso, è fondamentale, per la sicurezza di tutti, porsi nell'ottica di **considerare ogni bambino o genitore che da oggi in poi entrerà nel nostro ambulatorio come COVID-19 positivo fino a prova contraria.**

Elencheremo adesso una serie di suggerimenti pratici e di semplice attuazione che potranno essere rimodulati in base alle caratteristiche del vostro studio medico (estensione della superficie, disposizione degli ambienti, mobili, presenza o meno di un collaboratore di studio, di un impianto di climatizzazione ecc.). Consigliamo pertanto le seguenti misure di sicurezza:

AVVISO IMPORTANTE

A seguito della **pandemia da COVID-19**, e in base alle nuove direttive ministeriali e regionali, per qualsiasi richiesta o problema medico dovranno essere rispettate per la sicurezza di tutti le seguenti norme:

- 1) Accesso a chiunque consentito **solo previo appuntamento telefonico** (.....), in assenza del quale bambini e genitori verranno immediatamente **INVITATI** a nuovo appuntamento.
- 2) Accesso in studio consentito ad 1 solo accompagnatore per bambino.
- 3) Obbligatorio indossare **MASCHERINA E GUANTI** dai 6 anni in su.
- 4) Prima di entrare potreste essere sottoposti a controllo della temperatura corporea.
- 5) Una volta entrati nello studio mantenere una distanza di sicurezza dalle altre persone di almeno 1 metro e mezzo.

Data.....

Dott. ....

- Affiggere un avviso fuori della porta di ingresso con la sintesi delle vostre raccomandazioni e delle direttive ministeriali e regionali

- Registrare un messaggio di risposta sulla segreteria telefonica dello studio che sottolinei analogamente lo stato di allerta per pandemia e la necessità di seguire norme più stringenti sulle modalità di accesso in studio per la sicurezza di tutti. In particolare dovrete comunicare che gli accessi saranno consentiti esclusivamente previo appuntamento e che questo andrà fissato dal giorno prima o anche lo stesso giorno, ma in una precisa finestra oraria da voi individuata (possibilmente prima dell'inizio delle visite). Questa organizzazione di base vi consentirà di gestire meglio il passo successivo, a maggior ragione se non potete avvalervi del supporto di una segretaria
- La porta di ingresso dello studio andrebbe mantenuta rigorosamente chiusa. I colleghi che non si avvalgono della collaborazione di una segretaria dovrebbero attrezzarsi quantomeno con un citofono (meglio se videocitofono) collegato direttamente alla propria scrivania che consenta di interloquire con chi desidera entrare e di comandare da remoto l'apertura della porta stessa per evitare un accesso incontrollato.
- **Effettuare il Triage telefonico sempre!** Contestualmente alla prenotazione delle visite, meglio se gestito da VOI stessi e non dalla segretaria (la conoscenza dei vostri pazienti e delle loro famiglie, e l'esperienza maturata, vi consentiranno di individuare meglio e in anticipo i casi a maggiore rischio, selezionati in base sia all'anamnesi del bambino, che dell'intero nucleo familiare convivente). Andranno sicuramente scoraggiati gli accessi impropri (Es. riniti non complicate, lievi dermatiti, bambini definiti inappetenti e con curve di crescita ottimali o peggio in sovrappeso, ecc.). Quesiti clinici come lievi dermatiti, congiuntiviti ed altre patologie diagnosticabili con la semplice ispezione potranno in massima parte trovare soluzione con una valutazione di foto/video inviati dai genitori a mezzo whatsapp o altri sistemi informatici. In tutti gli altri casi attenersi alle indicazioni delle flow chart già messe a disposizione dalla FIMP e a quelle del Ministero della Salute. Allo stesso modo tutte le richieste di prescrizioni di farmaci e prestazioni specialistiche erogabili su ricetta

dematerializzata, oppure la valutazione di referti, potranno essere evase sempre con l'ausilio di applicazioni informatiche (es. whatsapp). Procedendo con scrupolo a questa scrematura iniziale, si ridurranno di molto gli accessi in studio in senso lato, ed in particolare le visite a maggior rischio e quelle improprie, o francamente inutili.

- Programmare un tempo adeguato per ciascuna visita e incrementarlo poi per maggiore sicurezza di un 20% (eviterà l'affollamento o comunque la presenza di troppe persone in sala di attesa e vi eviterà ansie da ritardo nel corso delle visite). Le sale di attesa risultano molto diverse per quadratura per ciascuno studio e la programmazione delle visite ne dovrà tenere conto, con l'obiettivo ideale di avere sempre 0 persone in sala. Nel caso si dovessero verificare in un determinato giorno troppe richieste di visite, queste andrebbero spostate al giorno successivo oppure si potrebbe allungare eccezionalmente l'orario di ambulatorio per quel giorno. Evitare invece la tentazione di "inserire" altri pazienti tra 2 visite già programmate.
- Programmare le visite a basso rischio (bilanci di salute, controlli di crescita, patologie non respiratorie, ecc.) nella prima sessione di studio. Concentrare invece quelle a rischio più elevato nella sessione successiva
- Una volta fissato l'appuntamento, spiegare per bene al genitore telefonicamente le modalità di sicurezza per accedere alla visita nel vostro studio (questo compito lo potrà svolgere bene la segretaria se opportunamente istruita) che comprenderanno:
  - puntualità nell'appuntamento;
  - accesso consentito ad 1 solo bambino per visita con 1 solo accompagnatore;
  - Obbligo per genitore e bambino (dai 6 anni in su) di indossare mascherina (del tipo senza valvola) e guanti (che però ultimamente sono quasi introvabili), in alternativa disinfezione delle mani prima di accedere nella stanza di visita
- **In sala di attesa:**
  - consentire una adeguata ventilazione lasciando possibilmente la finestra aperta ed evitando, temperatura permettendo, l'uso di condizionatori d'aria (i cui filtri andranno comunque sottoposti a sanificazione periodica con apposita schiuma igienizzante, almeno 1 volta a settimana);
  - applicare uno zerbino a superficie biadesiva sul lato interno della porta di ingresso e installare a parete un dispenser di gel disinfettante per la mani a base di ipoclorito di sodio;
  - distanziare opportunamente le sedute all'interno della sala di attesa; un impianto di video sorveglianza potrebbe aiutare i colleghi sprovvisti di segretaria, a cui spetta normalmente il controllo sul rispetto delle regole di sicurezza in quel luogo.

## LA PEDIATRIA DI FAMIGLIA IN TEMPI DI COVID-19

### FASE 2

#### Decalogo per le Famiglie

(PER CONSENTIRE LA MINOR DIFFUSIONE DEL CONTAGIO)

- 1) Si può accedere all'ambulatorio ESCLUSIVAMENTE dopo aver concordato l'appuntamento con il pediatra.
- 2) E' il tuo pediatra a stabilire la necessità della visita ed il momento più opportuno per espletarla, dopo aver ascoltato la storia clinica.
- 3) E' obbligatorio rispettare perfettamente l'orario concordato per evitare contatti a rischio con altri pazienti.
- 4) E' consentito l'accesso in ambulatorio di un unico accompagnatore per bambino.
- 5) E' obbligatorio l'utilizzo di mascherina e guanti sia per l'accompagnatore che per il bambino, INDOSSATI NUOVI ALL'INGRESSO DELLO STUDIO.
- 6) E' possibile che il tuo pediatra decida di completare parte della visita (ad es. svezzamento, informazioni su vaccinazioni o altro) telefonicamente.
- 7) Occorre mantenere la distanza di almeno 1 metro e mezzo da chiunque sia presente nello studio.
- 8) E' attiva una modalità nuova di assistenza attraverso il maggiore uso di whatsapp o di videochiamate. Sarà il pediatra a stabilirne l'utilizzo.
- 9) La maggior parte delle ricette possono ora essere inviate per via telematica.
- 10) Il tuo pediatra, in questo momento così difficile per tutti, cercherà di esserti ancora più vicino per risolvere ogni tuo dubbio, ma tu aiutalo nel RISPETTARE LE REGOLE

*Il tuo Pediatra*

-affiggere in bacheca una locandina chiara e con indicazioni semplici su come comportarsi all'interno dello studio per ridurre al minimo il rischio di contagio

- **La postazione della segretaria** (che indosserà sempre mascherina, guanti e visiera) deve essere protetta al meglio utilizzando possibilmente, oltre un bancone, anche una barriera divisoria trasparente di altezza adeguata e munita di passacarte. (fig. 2). Utile altresì applicare sul pavimento una "linea di rispetto" per evitare rischiosi assembramenti vicino alla sua postazione. Fare attenzione a che la vostra segretaria utilizzi sempre i DPI che le avrete fornito e segua scrupolosamente le norme di sicurezza che le avrete impartito. Essendo una vostra dipendente siete legalmente responsabili della sua sicurezza sul lavoro ma ricordatevi principalmente che la sua sicurezza è anche la vostra!!



Fig. 2

- Riteniamo fortemente raccomandabile rilevare la temperatura corporea di tutti coloro che stanno per accedere nello studio tramite **termometro "a distanza" a raggi infrarossi**, (fig.3) mansione che potrà essere affidata alla segretaria, se disponibile. Tale raccomandazione si

basa sulle normative ministeriali riportate anche nei DPCM, che prevedono che i bambini con febbre dai 37,5°C in su non possono essere ammessi negli studi dei Pdf, così come gli accompagnatori. Tale normativa, infatti, concepita per tutelare la salute della collettività, potrebbe generare nei genitori la preoccupazione che il proprio figlio, se febbricitante, non riceverà una visita ed una diagnosi in tempi rapidi e probabilmente non dal proprio Pediatra di fiducia, e quindi indurli a fornire informazioni non completamente realistiche sul dato della febbre durante il triage. D'altra parte la febbre potrebbe essersi presentata dopo l'effettuazione del triage, oppure potrebbe essere lo stesso genitore o accompagnatore ad avere problemi di salute. Il prezzo di mercato di questi dispositivi è compreso tra i 40 e i 70 euro, ma fate attenzione a non acquistare i modelli ad uso diverso da quello sanitario, che hanno margini di tolleranza nella precisione della temperatura rilevata ben maggiori e quindi sono di fatto inutilizzabili nei vostri studi.



Fig.3

- **I servizi igienici:** dovrebbero essere sdoppiati (uno per i pazienti e gli accompagnatori, e l'altro per il personale sanitario e i collaboratori di studio), ma in ogni caso, evitando di addentrarci in complesse normative, dovranno sempre essere forniti di detergente liquido, rotolo di carta igienica e asciugamani, bidone dei rifiuti con comando a pedale e fasciatoio. La pulizia di questi locali dovrebbe avvenire quotidianamente.
- **Nella vostra stanza:**
  - come già previsto in sala di attesa, lasciare possibilmente la finestra aperta evitando di usare il condizionatore;
  - distanziare le sedie ospiti ad almeno mezzo metro dalla scrivania (servirà ad aumentare la distanza tra voi e il bambino con il genitore a circa 1 metro e mezzo, eviterà che il piccolo tocchi il vostro strumentario e farà comprendere subito al genitore l'importanza del distanziamento);



- sempre per evitare il rischio da aerosol respiratorio oppure da colpi di tosse e starnuti accidentali durante il colloquio, è consigliabile installare sulla scrivania un pannello divisorio in plexiglass alto 90 cm e largo quanto si vuole (fig.4 a lato), con feritoia in basso per il passaggio di documenti, e base adesiva,(se ne trovano di vari modelli e aziende su internet a prezzi compresi fra i 70 e i 170 euro in base a caratteristiche e dimensioni);

- invitare a lasciare fuori dalla stanza carrozzine e passeggini per evitare che si riducano le distanze di sicurezza nei vari spostamenti;
- lasciare una penna sulla vostra scrivania ad uso esclusivo del genitore;
- adottare un bidone dei rifiuti con comando a pedale, raggiungibile anche dai genitori;
- sanificare lo strumentario con alcol etilico o gel di ipoclorito dopo ogni utilizzo.
- Raccomandare alla segretaria, nei limiti del possibile, di non trasferirvi telefonate nel corso di una visita, potreste distrarvi e commettere errori nell'osservare le regole di sicurezza.
- Per quanto riguarda i DPI, il nostro status di liberi professionisti convenzionati con il SSN prevede, allo stato attuale, che vengano acquistati in autonomia, anche se specifiche richieste sono state inoltrate dai Pediatri di Famiglia alla parte pubblica. Va segnalato che le AASSLL e l'Ordine dei Medici di Napoli hanno messo a disposizione finora piccole forniture per i PLS.

Indossare sempre idonea mascherina FFP2 o FFP3 (che assicurano una azione filtrante rispettivamente fino al 92 e fino al 98%, i modelli senza filtro possono essere anche sanificabili), e poi guanti monouso, cuffietta monouso per chi ha capelli lunghi, e, durante la visita, anche la visiera (e/o occhiali protettivi). Una tuta completa monouso con polsini elastici abbinata all'uso di calzari e doppi guanti sono consigliabili nei casi più a rischio.

- Evitare sempre, una volta indossati i guanti, di toccarsi il viso o stropicciarsi gli occhi!
- Sarebbe utile sostituire il nostro classico camice clinico con un completo casacca + pantaloni del tipo adoperato, ad esempio, dai colleghi odontoiatri, e scarpe da lasciare in studio. Nell'attesa di dotarsi di un camice più idoneo, è possibile modificare il camice classico aggiungendovi un bottone e una nuova asola al bavero, in modo da proteggere meglio la zona del petto, specie in periodi di clima caldo.
- Nel corso della visita: ogni volta che vi avvicinerete al bambino il genitore si dovrà simultaneamente allontanare ad almeno 1 metro e mezzo.
- Auscultare il torace di preferenza dal dorso, facendo eventualmente salire il bambino sul predellino, e invitandolo a non voltarsi di lato. Far precedere sempre l'auscultazione respiratoria a quella cardiaca. In questo modo il bambino si sarà meglio ossigenato e resisterà meglio quando gli richiederete di rimanere in apnea nel corso della valutazione cardiaca, rendendovi la rilevazione di eventuali rumori cardiaci patologici più agevole e riducendo il vostro rischio di esposizione al suo aerosol respiratorio (fig.5)



Fig.5

- Auscultare quindi il cuore ponendovi di lato, o meglio di spalle, al bambino utilizzando un fonendoscopio con raccordi sufficientemente lunghi e utilizzando il predellino se necessario (fig.6)



Fig.6

- Se il bimbo ha meno di 2 anni starà in braccio al genitore che dovrà indossare la mascherina correttamente e voltare la testa di lato mentre auscultate il torace (fig.7)



Fig.7

- **L'ispezione del faringe** dovrà avvenire sempre con mascherina, occhiali e visiera, se il bimbo è al di sotto dei 2 anni starà in braccio al genitore che dovrà sempre voltare la testa di lato (fig.8)



Fig.8

- **Otoscoopia: massima attenzione!** È la metodica diagnostica più rischiosa perché ci si avvicina molto al volto del paziente e al suo aerosol respiratorio, evitarla se non la si ritiene davvero indispensabile alla diagnosi.
- Effettuare la misurazione in altezza e la podoscopia sempre con il bambino voltato di spalle, che risulta peraltro la modalità più corretta per la valutazione del valgismo calcaneale (fig.9).



Fig.9

- **Stereotest:** farete reggere lo strumento al genitore indicandogli la corretta inclinazione e distanza dagli occhi del bambino, otterrete così di evitare di avvicinarvi voi troppo al paziente e una migliore compliance nell'accettazione del test (fig.10).



Fig.10

- Tampone faringeo per il test rapido per SBEA: da praticare solo se davvero indispensabile alla diagnosi. Se il bambino si presenta molto emotivo o agitato meglio soprassedere. Subito dopo il prelievo e l'aggiunta del reagente sostituire immediatamente i guanti
- Terminata la visita, togliere e gettare via i guanti prima di utilizzare la tastiera e il mouse del PC. Invitare quindi il genitore ed il bimbo ad allontanarsi rapidamente dallo studio evitando tassativamente di fermarsi a parlare con eventuali altri genitori in attesa.
- Di tanto in tanto lavarsi le mani con acqua tiepida e sapone anche se si sono adoperati i guanti.
- Istruire la segretaria a sanificare periodicamente nel corso della seduta di ambulatorio: le maniglie della porta di ingresso, il suo telefono, tastiera e mouse della sua postazione. Ad analogo trattamento dovranno essere sottoposte le superfici di cui sopra nella vostra stanza, oltre la scrivania e il telefono cellulare.
- La sanificazione dell'intero studio andrebbe effettuata periodicamente, anche in base al numero e tipologia di accessi, affidandosi a ditte specializzate. Prevede costi a partire dai 70 euro circa fino ai 250 euro inclusa certificazione (i prezzi richiesti variano in rapporto alla superficie dello studio, al tipo di intervento e dei mezzi di sanificazione adoperati). Sono altresì disponibili impianti autonomi di sanificazione di tipologia e costi molto variabili e potenzialmente convenienti nel lungo periodo, ma che richiedono indubbiamente conoscenze e competenze più approfondite e per i quali si rinvia al capitolo dedicato.
- Ricordate di richiedere la fattura per ogni acquisto di materiale o di prestazioni relativo alla sicurezza in studio e di effettuare i pagamenti in modo tracciabile con bonifico o carte di credito. Sono tutti oneri deducibili in dichiarazione dei redditi e contribuiranno a ridurre l'ammontare del vostro imponibile fiscale

#### CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

*Nessuno dei suggerimenti offerti in questo Vademecum è in grado singolarmente di ridurre in modo consistente il rischio di contagio da CoV-2. Il risultato migliore potrà invece essere raggiunto proprio dalla contemporanea messa in atto di tutti gli accorgimenti proposti. L'impegno che ci attende è sicuramente considerevole, ma se applicheremo da subito tutte queste raccomandazioni, tenderemo poi a ripeterle in modo automatico ed il tutto apparirà meno stressante.*

*(Ultimo aggiornamento 30 maggio 2020)*

(ALL.1)

AVVISO IMPORTANTE

A seguito della **pandemia da COVID-19**, e in base alle nuove direttive ministeriali e regionali, per qualsiasi richiesta o problema medico dovranno essere rispettate per la sicurezza di tutti le seguenti norme:

- 1) Accesso a chiunque consentito solo previo appuntamento telefonico (.....) in assenza del quale bambini e genitori verranno immediatamente **INVITATI** a nuovo appuntamento.
- 2) Accesso in studio consentito ad 1 solo accompagnatore per bambino.
- 3) Obbligatorio indossare **MASCHERINA (senza valvola) E GUANTI** dai 6 anni in su.
- 4) Prima di entrare potreste essere sottoposti a controllo della temperatura corporea.
- 5) Una volta entrati nello studio mantenere una distanza di sicurezza dalle altre persone di almeno 1 metro e mezzo.

Data.....

Dott. ....

**( ALL.2 )**

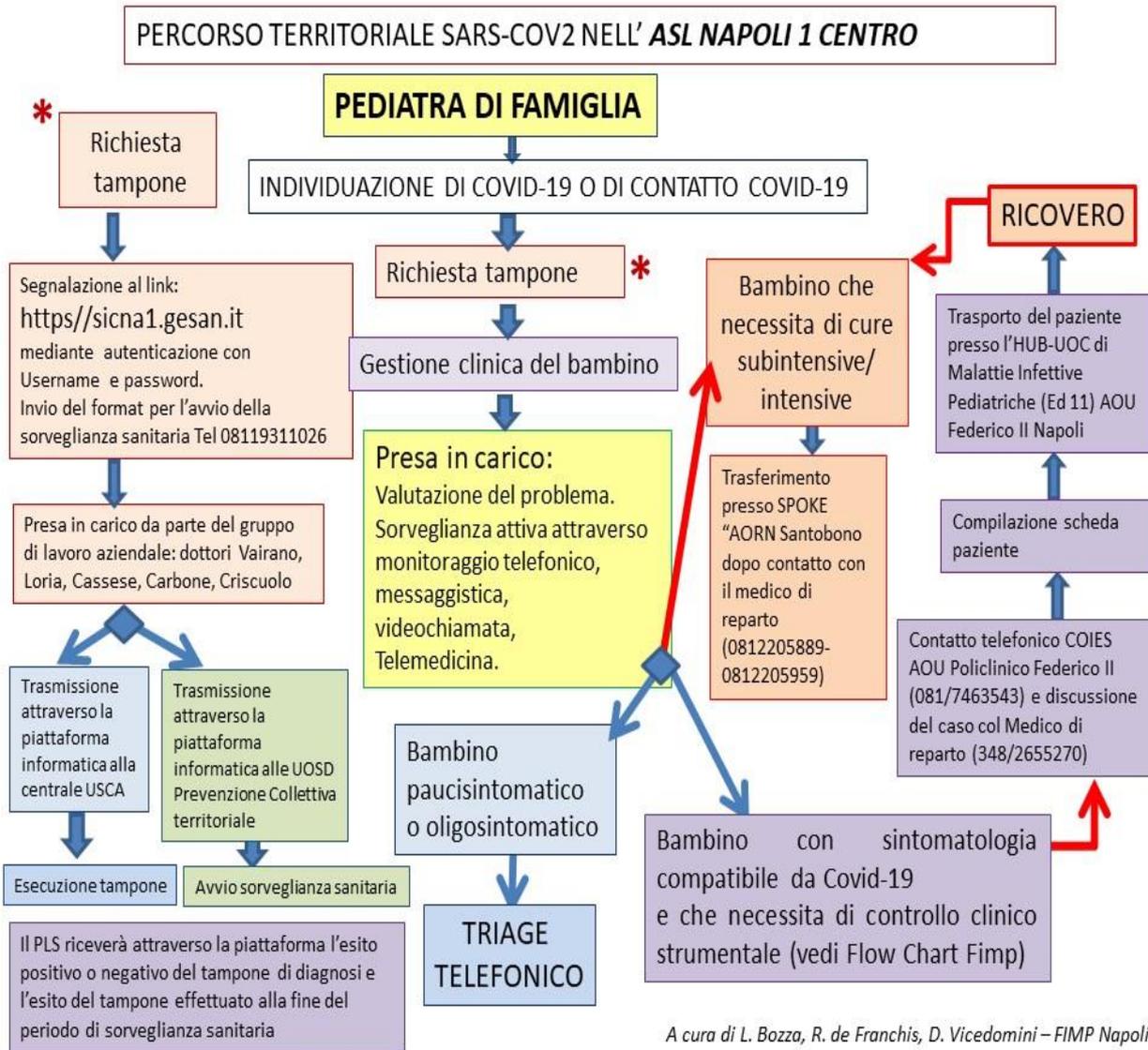
**LA PEDIATRIA DI FAMIGLIA IN TEMPI DI COVID-19  
FASE 2 e 3  
DECALOGO PER LE FAMIGLIE  
(PER CONSENTIRE LA MINOR DIFFUSIONE DEL CONTAGIO)**

- 1) Si può accedere all'ambulatorio ESCLUSIVAMENTE dopo aver concordato l'appuntamento con il pediatra.**
- 2) E' il tuo pediatra a stabilire la necessità della visita ed il momento più opportuno per espletarla, dopo aver ascoltato la storia clinica.**
- 3) E' obbligatorio rispettare perfettamente l'orario concordato per evitare contatti a rischio con altri pazienti.**
- 4) E' consentito l'accesso in ambulatorio di un unico accompagnatore per bambino.**
- 5) E' obbligatorio l'utilizzo di mascherina e guanti sia per l'accompagnatore sia per il bambino, INDOSSATI NUOVI ALL'INGRESSO DELLO STUDIO.**
- 6) E' possibile che il tuo pediatra decida di completare parte della visita (ad es. svezzamento, spiegazione di vaccinazioni o altro) telefonicamente.**
- 7) Mantenere la distanza di almeno 1 metro e mezzo da chiunque presente nello studio.**
- 8) E' attiva una modalità nuova di assistenza attraverso il maggiore uso di whatsapp o di videochiamate. Sarà il pediatra a stabilirne l'utilizzo.**
- 9) La maggior parte delle ricette possono ora essere inviate per via telematica.**
- 10) Il tuo pediatra in questo momento così difficile per tutti cercherà di esserti ancora più vicino per risolvere ogni tuo dubbio, ma tu aiutalo RISPETTANDO LE REGOLE.**

**Il tuo Pediatra**

# N. Ma esistono dei percorsi territoriali?

## N1. Percorso territoriale ASL NA 1 Centro ( L. Bozza, R. de Franchis, D. Vicedomini )



(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)

## **N2. Percorso territoriale ASL NA 2 Nord ( S. Iasevoli, A.E. Marigliano, G. Vallefuoco )**

Ad integrazione delle flow-chart nella gestione dell'emergenza da coronavirus diamo alcune indicazioni burocratiche-operative da seguire. A tal fine abbiamo individuato alcuni scenari che si potrebbero prospettare ad ognuno di noi:

- **Nucleo familiare proveniente da fuori regione** (medicina dei viaggiatori): in questo caso è necessaria la segnalazione del caso con apposita comunicazione da inviare all'indirizzo mail: [dichiarazioneviaggiatore@aslnapoli2nord.it](mailto:dichiarazioneviaggiatore@aslnapoli2nord.it) . Sarà cura del Servizio di Epidemiologia e Prevenzione comunicare a ciascun Pediatra di Libera scelta il prescritto isolamento dei propri pazienti e la sorveglianza sanitaria. I soggetti non residenti saranno sottoposti a sorveglianza sanitaria dalle USCA che fanno riferimento alle Unità Territoriali COVID-19 (All. 3)
- **Paziente senza contatto COVID, senza febbre, con tosse** (sono la gran parte dei nostri pazienti): Va trattato seguendo la flow-chart n°1. **Se non migliora**: visitarlo e richiedere tampone attraverso la scheda di triage (All. 2) all'USCA di riferimento territoriale (All. 3) o HUB (All. 4)
- **Paziente senza contatto COVID, febbrile e senza sintomi respiratori**. Seguire le indicazioni della flow-chart n°1 e **se non migliora** eventuale visita e richiesta tampone alle USCA territoriali o HUB (All. 4).
- **Paziente senza contatto COVID, febbrile e con sintomi respiratori** (tosse e dispnea). Isolamento fiduciario, triage telefonico giornaliero (scheda di sorveglianza sanitaria, All. 2), iniziare opportuna terapia come da flow-chart n°2 e **se non migliora richiesta di tampone** all'USCA attraverso la scheda di Triage, All. 2. Se il paziente peggiora ricontattare USCA o HUB (All. 4).
- **Paziente asintomatico in isolamento domiciliare per i contatti di caso confermato COVID-19**. Come descritto nella flow-chart n°3 è prevista esclusivamente una sorveglianza telefonica (All. 1) che prevede la misurazione della temperatura corporea e degli atti respiratori due volte al giorno e il monitoraggio della sintomatologia; **se non si ha miglioramento dei sintomi** il PLS segnalerà (attraverso la scheda di Triage, All. 2) il caso all'USCA indicate nell'All. 3 che disporrà per l'esecuzione del tampone oppure se la sintomatologia precipita contattare l'HUB (All. 4) per l'invio immediato.
- **Paziente paucisintomatico o sintomatico in isolamento domiciliare per i contatti di caso confermato COVID-19**. Il PLS segnalerà (attraverso la scheda di Triage, All. 2) il caso alle Unità Territoriali COVID di riferimento territoriale indicate nell'All. 3. L'esecuzione del tampone sarà disposta nel caso dalle Unità Territoriali COVID che informeranno tempestivamente il PLS. In caso di esito positivo il PLS valuterà la necessità di avviare precocemente la terapia e solo in questo caso provvederà alla prescrizione dei farmaci dispensabili tramite ricetta SSN con la dicitura COVID-19. Qualora uno o più farmaci prescritti non fossero disponibili presso

le farmacie territoriali, il PLS usando esclusivamente la casella di posta aziendale invierà apposita mail al seguente indirizzo: [terapia.covid@aslnapoli2nord.it](mailto:terapia.covid@aslnapoli2nord.it).

Si fa presente che ai caselli sanitari del PO di Giugliano, del PO di Ischia e del PO di Pozzuoli arrivano solo i pazienti che hanno ricevuto appuntamento dalle Unità Territoriali COVID per sottoporsi al tampone per COVID-19.

Si ricorda che si definisce **cl clinicamente guarito** da COVID-19 un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche associate all'infezione virologicamente documentate da SARS-CoV-2, diventa asintomatico. Il soggetto clinicamente guarito può risultare ancora positivo al test per la ricerca di SARS-CoV-2. Il paziente **guarito** è colui il quale risolve i sintomi dell'infezione da COVID-19 e che **risulta negativo in due test consecutivi**, effettuati a distanza di 24 ore uno dall'altro, per la ricerca di SARS-CoV-2. **La guarigione del paziente è certificata dall'Unità Territoriale COVID che riceve l'esito dei 2 tamponi.**

*(Ultimo aggiornamento 24 maggio 2020)*

**All.1**

SCHEDA SORVEGLIANZA SANITARIA

a cura Centro Studi Scientifico FIMP Napoli

ASL

Comune

N.scheda

ID Cognome-Nome

M/F

Data nascita

Sintomi	Data inizio sintomi	1° G		2° G		3° G		4° G		5° G		6° G		7° G		8° G		9° G		10° G		11° G		12° G		13° G		14° G	
		M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S
FEBBRE																													
RAFFREDDORE																													
CEFALEA																													
MIALGIA																													
ANOSMIA																													
ASTENIA																													
TOSSE																													
DISPNEA																													
ACROISCHEMIA																													
SAT.O2																													
SINTOMI GASTROINTEST																													
RICOVERO																													
CONTATTI FAMILIARI POS																													
TERAPIA																													
FUMO CONVIV																													
BMI BAMBINO																													
AGEUSIA																													

<b>TAMPONE</b>	DATA 1°		POS	NEG	DATA 2°		POS	NEG	DATA 3°		POS	NEG
----------------	---------	--	-----	-----	---------	--	-----	-----	---------	--	-----	-----

Contatti con "positivi" :

Conviventi (indicare grado di parentela):

Altri (indicare) :

**All.2**



Distretto n. \_\_\_\_\_

**ALLEGATO - SCHEDA DI TRIAGE D'INDIVIDUAZIONE INFEZIONE DA SARS- CoV-2**

DATA DI ACCETTAZIONE: \_\_\_\_\_ ORA: \_\_\_\_\_

COGNOME \_\_\_\_\_ NOME \_\_\_\_\_

LUOGO E DATA DI NASCITA \_\_\_\_\_ COMUNE DI RESIDENZA \_\_\_\_\_

VIA \_\_\_\_\_ TELEFONO \_\_\_\_\_

ATTIVITA' LAVORATIVA SVOLTA \_\_\_\_\_ RECAPITO DELL'AZIENDA \_\_\_\_\_

DOCUMENTO \_\_\_\_\_

Ha contattato qualche medico?  SI quale medico e in che data \_\_\_\_\_  NO

**Nb: Per la definizione di caso sospetto attenersi ai criteri della circolare n. 7922 del 09.03.2020 (vedi definizione sul retro)**

D A T I  C L I N I C I	IL PAZIENTE PRESENTA UNA SINTOMATOLOGIA RIFERIBILE AD UNA INFEZIONE RESPIRATORIA ACUTA CON INSORGENZA IMPROVVISA DI:	
	TOSSE	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
	TEMPERATURA UGUALE O MAGGIORE A 37,5 °C	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
	Se SI specificare la T°C massima raggiunta: _____	
	DISPNEA	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
	ALTRO (ES. mialgia, dolore toracico...), _____	
	DATA DI COMPARSA DEI SINTOMI: _____	
ALTRE PATOLOGIE PRESENTI _____		

D A T I  E P I D E M I O L O G I C I	IL PAZIENTE HA AVUTO UN <b>CONTATTO STRETTO</b> CON UN CASO PROBABILE O CONFERMATO DI INFEZIONE DA SARS- CoV-2:	
	SE SI INDICARE DA QUANTI GIORNI: _____	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
	<b>OPPURE</b>	
	SOGGIORNO PRESSO UN' AREA DESIGNATA COME A RISCHIO (INTERESSATI DALLE MISURE URGENTI DI CONTENIMENTO DEL CONTAGIO):	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
	<b>OPPURE</b>	
	IL PAZIENTE HA LAVORATO O FREQUENTATO UNA <b>STRUTTURA SANITARIA</b> DOVE SONO STATI RICOVERATI PAZIENTI CON INFEZIONE DA SARS- CoV-2:	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
SE SI, SPECIFICARE:		
a) PERIODO INTERESSATO _____		
b) IL MOTIVO DELL'ACCESSO _____		

**Caso sospetto di COVID 19 che richiede esecuzione di test diagnostico**  SI  NO  
**Effettuazione del Tampone su disposizione del S.E.P.**  SI  NO

**IL TRIAGISTA (medico/infermiere)**

NOME E COGNOME PER ESTESO \_\_\_\_\_

FIRMA \_\_\_\_\_

### All.3 UNITA' TERRITORIALI COVID ASL NA 2 Nord

UNITA' TERRITORIALI	COMPETENZE TERRITORIALI	RESPONSABILI
Prima Unità Territoriale Covid DISTRETTO 35 e 38 <a href="mailto:uose2@aslnapoli2nord.it">uose2@aslnapoli2nord.it</a> sede: Monteruscello tel. Fisso 0818552529	Pozzuoli, Bacoli, Monte di Procida, Marano, Quarto.	<b>Responsabile Epidemiologico</b> Dott.ssa Rosa Alfieri 3666068329 <b>Responsabile Registro Covid</b> Rosaria Armieri 3497794423
Seconda Unità Territoriale Covid DISTRETTO 36 <a href="mailto:uose1@aslnapoli2nord.it">uose1@aslnapoli2nord.it</a> tel. Fisso 0815070231	Isola di Ischia, Procida.	<b>Responsabile Epidemiologico</b> Dott.ssa Teresa Coppola 3398341826 <b>Responsabile Registro Covid</b> Brunella Pruda
Terza Unità Territoriale Covid DISTRETTO 37,39,40 <a href="mailto:uose3@aslnapoli2nord.it">uose3@aslnapoli2nord.it</a> sede: Giugliano (ex Inam) tel. Fisso 0818955737-0818955728-0818955301	Giugliano in Campania, Villaricca, Qualiano, Calvizzano, Mugnano, Melito.	<b>Responsabile Epidemiologico</b> Dott.ssa Rossella Agliata 3497873596 <b>Responsabile Registro Covid</b> Maria Carmina D'Alterio
Quarta Unità Territoriale Covid DISTRETTO 41 <a href="mailto:uopc.ds41@aslnapoli2nord.it">uopc.ds41@aslnapoli2nord.it</a> sede: Frattamaggiore tel. Fisso 0818355537	Frattamaggiore, Frattaminore, Grumo Nevano, Casandrino, Sant'Antimo.	<b>Responsabile Epidemiologico</b> Dott. Antimo Grassia 3200413811 <b>Responsabile Registro Covid</b> Mario Grieco
Quinta Unità Territoriale Covid DISTRETTO 42 <a href="mailto:uopc.ds42@aslnapoli2nord.it">uopc.ds42@aslnapoli2nord.it</a> sede: Arzano tel. Fisso 08118840125	Arzano, Casavatore.	<b>Responsabile Epidemiologico</b> Dott. Gennaro Barretta 3477929612 <b>Responsabile Registro Covid</b>
Sesta Unità Territoriale Covid DISTRETTO 43 <a href="mailto:uopc.ds43@aslnapoli2nord.it">uopc.ds43@aslnapoli2nord.it</a> sede: Casoria tel. Fisso 0817051549	Casoria.	<b>Responsabile Epidemiologico</b> Dott. Rosario Ferro 3294144297 <b>Responsabile Registro Covid</b> Pasquale Cerbone
Settima Unità Territoriale Covid DISTRETTO 44 <a href="mailto:uopc.ds44@aslnapoli2nord.it">uopc.ds44@aslnapoli2nord.it</a> sede: Afragola tel. Fisso 0818520218	Afragola.	<b>Responsabile Epidemiologico</b> Dott.ssa Cristina Viscosi 3338660101 <b>Responsabile Registro Covid</b> Simona Sorrentino
Ottava Unità Territoriale Covid DISTRETTO 45 <a href="mailto:uopc.ds45@aslnapoli2nord.it">uopc.ds45@aslnapoli2nord.it</a> sede: Caivano tel. Fisso 0818800545	Caivano	<b>Responsabile Epidemiologico</b> Dott. Pasquale Pecoraro 3389607968 <b>Responsabile Registro Covid</b> Regina Longo
Nona Unità Territoriale Covid DISTRETTO 46- 47 <a href="mailto:uopc.ds46@aslnapoli2nord.it">uopc.ds46@aslnapoli2nord.it</a> sede: Acerra tel. Fisso 0813196601 0813196679	Acerra, Casalnuovo	<b>Responsabile Epidemiologico</b> Dott. Pasquale Aiese 3381725575 (dott.ssa Daniela De Riso 3929209253) <b>Responsabile Registro Covid</b> Francesco Casolaro

All.4

**UOC Malattie Infettive Pediatriche – AOU Federico II,  
HUB Regionale per la gestione COVID-19 pediatrica  
(Responsabile: prof Alfredo Guarino)**

**Contatti:**

**NUMERO MEDICI REPERIBILI:**

**Primo Filtro Pediatrico / Consulto telefonico Territoriale :**

**3482637031**

**Medico di Guardia Reparto COVID-19 / Consulto**

**Ospedaliero: 3482655270**

**MAIL a [malattieinfettive.pediatria@gmail.com](mailto:malattieinfettive.pediatria@gmail.com)**

**FAX: 081-7464597**

# N3. Percorso territoriale ASL NA 3 Sud ( A. D'Avino, A. D'Onofrio, E. Farris )

## Procedura operativa Territoriale per l'identificazione/gestione dei casi sospetti e accertati di infezione da COVID-19 nell'ASL NA 3 Sud

L'infezione da SARS-COV-2 ha richiesto per l'ASL Na 3 Sud una strategia operativa, in termini di salute pubblica, capace di mettere in campo molteplici interventi tesi all'identificazione tempestiva e alla diagnosi/gestione dei casi.

La strategia operativa consiste nella

1. **presa in carico precoce dei casi** e la relativa gestione, nell'ambito di un percorso integrato e protetto che vede il coinvolgimento di diversi operatori sanitari (MMG, PLS, Continuità Assistenziale, operatori del 118, personale dei presidi ospedalieri delle ASL e delle Aziende Ospedaliere, personale sanitario dell'Ospedale di riferimento regionale "D. Cotugno", operatori dei Dipartimenti di Prevenzione);
2. **l'adozione**, a partire dal caso sospetto, **delle precauzioni di bio-sicurezza** qualora il paziente venisse posto in isolamento domiciliare.

### Percorso operativo territoriale

#### Il MMG/PLS in presenza di:

1. **paziente sintomatico** (T° 37,5; mal di gola, rinorrea, difficoltà respiratoria e sintomatologia simil-influenzale/simil COVID-19/polmonite) il PLS
  - effettua valutazione epidemiologica per affezioni delle vie respiratorie (collegamento con paese a rischio, data di partenza dalla zona a rischio, esposizione a casi accertati o sospetti, contatti con persone rientrate da paese a rischio, con familiari di casi sospetti), tenendo presente le eventuali patologie preesistenti e lo stato vaccinale;
  - contatta la Centrale Operativa 118 per attivare la procedura di Centralizzazione del caso di sospetta infezione da Coronavirus senza passare per il Pronto Soccorso. Nello specifico l'ambulanza del 118 trasporterà il paziente al P.O. Cotugno o presso una delle U.O. di Malattie Infettive indicate dalla Centrale Operativa 118.

Il Medico che identifica il "caso sospetto" è tenuto a compilare la "Scheda di segnalazione di caso sospetto, probabile o confermato di SARS-CoV-2 (Allegato A) ed a inviarla tempestivamente a: [notifica.malattieinfettive@regione.campania.it](mailto:notifica.malattieinfettive@regione.campania.it) e al Dipartimento di Prevenzione aziendale: [Dippr@pec.aslnapoli3sud.it](mailto:Dippr@pec.aslnapoli3sud.it)

#### 2. **Paziente pauci-sintomatico:**

- Identifica il paziente con la rilevazione dei dati anagrafici e contatto telefonico senza espletare visita domiciliare (DPCM 29/02/2020);
- Informa il paziente che sarà contattato da un operatore del Dipartimento di Prevenzione-U.O.P.C. di appartenenza;
- Segnala il caso con il modello A al Dipartimento di Prevenzione – U.O.P.C. di appartenenza [notifica.malattieinfettive@regione.campania.it](mailto:notifica.malattieinfettive@regione.campania.it) e [ds\(numero del distretto\).uopc@pec.aslnapoli3sud.it](mailto:ds(numero del distretto).uopc@pec.aslnapoli3sud.it) (per la sorveglianza attiva, l'indagine epidemiologica e la disposizione dell'isolamento fiduciario fino al termine del potenziale periodo di incubazione) e richiede test con Allegato 1;

- effettua valutazione clinica telefonica e gestisce l'attesa della possibile evoluzione

**3. Paziente riscontrato positivo al tampone per SARS-CoV-2 ed al momento asintomatico:**

- impone quarantena domiciliare con sorveglianza attiva per 14 giorni (a cura del dipartimento di Prevenzione).

• Il PLS assieme al UOPC territorialmente competente in questa fase segue telefonicamente il bambino e raccomanda al genitore la misurazione della temperatura corporea esterna con termometro digitale da porre nel cavo ascellare per 60 secondi circa, due volte al giorno, per i 14 giorni successivi ed osserva l'evoluzione clinica del caso. Trascorsi i 14 giorni il PLS /MMG richiede test per la conferma di guarigione con compilazione dell'allegato 3. Se il test risulta negativo richiede nuovo test (sempre con allegato 3) da eseguirsi entro 48-72 ore dal primo; se nuovamente negativo il bambino è definito guarito.

Se durante la sorveglianza, invece, insorgessero sintomi, in particolare quelli di tipo respiratorio, come ad esempio:

- sintomi simil-influenzali, quali tosse, malessere generale, mancanza d'aria, dolori muscolari;
- febbre superiore o uguale 38°C;

è necessario contattare tempestivamente il Dipartimento di Prevenzione/U.O.P.C. (recapiti telefonici in allegato 2) e il Team di Primo Filtro Pediatrico (tel. 348 26 37 031) della U.O.C. Malattie Infettive Pediatriche Policlinico Federico II. In quest'ultimo caso si compila la scheda di segnalazione (allegato 2a) da inviare al numero 081 74 64 597 e si discute del caso con il medico reperibile del Team.

*(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)*

Da trasmettere a:  
notifica.malattieinfettive@regione.campania.it  
ds(numero del Distretto di appartenenza).uopc@pec.aslnapoli3sud.it

Allegato A

e p.c.: dippr@pec.aslnapoli3sud.it  
sep.brusciano@pec.aslnapoli3sud.it

### Modulo segnalazione di caso SOSPETTO – PROBABILE – CONFERMATO di SARS-CoV-2

#### Caso sospetto:

- 1-  Una persona con Infezione respiratoria acuta (insorgenza improvvisa di almeno uno tra i seguenti segni e sintomi: febbre, tosse e difficoltà respiratoria )  
E  
senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica  
E  
storia di viaggi o residenza in un Paese/area in cui è segnalata trasmissione locale durante i 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi;
- oppure
2.  Una persona con una qualsiasi infezione respiratoria acuta  
E  
che è stata a stretto contatto con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi;
- oppure
3.  Una persona con infezione respiratoria acuta grave (febbre e almeno un segno/sintomo di malattia respiratoria- es. tosse, difficoltà respiratoria)  
E  
che richieda il ricovero ospedaliero (SARI)  
E  
senza un'altra eziologia che spieghi pienamente la presentazione clinica.

Tutti i pazienti con sintomatologia di infezione respiratoria acuta devono essere considerati casi sospetti se in quell'area o nel Paese è stata segnalata trasmissione locale. Le aree a rischio sono in aggiornamento continuo sul sito:  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/areas-presumed-community-transmission-2019-ncov>

#### Caso probabile:

- un caso sospetto il cui risultato del test per SARS-CoV-2 è dubbio utilizzando protocolli specifici di Real Time PCR per SARS-CoV-2 o è positivo utilizzando un test pan-coronavirus

#### Caso confermato:

- un caso con conferma di laboratorio effettuata presso il Laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità per infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dai segni e dai sintomi clinici.

SEGNALATORE \_\_\_\_\_ TEL. \_\_\_\_\_

MAIL: \_\_\_\_\_

#### ANAGRAFICA PAZIENTE

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Sesso \_\_\_\_\_ Professione \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_

Domicilio/Residenza \_\_\_\_\_ Nazionalità \_\_\_\_\_

Data inizio sintomi \_\_\_\_\_ Dati clinici \_\_\_\_\_

Esami di laboratorio \_\_\_\_\_

\  
Medico segnalatore\_(firma) \_\_\_\_\_



A.O./P.O. \_\_\_\_\_

**SCHEDA PER LA RICHIESTA DI TEST PER SOSPETTO SARS\_Cov\_2**

**PAZIENTE**

COGNOME:	NOME:
Data di nascita:	Comune di nascita:

**Domicilio**

COMUNE:	PROVINCIA:
Via/n:	
TEL 1	TEL 2

**Residenza(se diversa dal domicilio)**

COMUNE:	PROVINCIA:
Via/n:	

**SINTOMI**

<input type="checkbox"/> Asintomatico	<input type="checkbox"/> Pauci-sintomatico	<input type="checkbox"/> Lieve	DATA PRELIEVO
<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Critico	<input type="checkbox"/> Deceduto	:

**COLLOCAZIONE**

<input type="checkbox"/> Pz A DOMICILIO	
<input type="checkbox"/> Pz IN REPARTO	
<input type="checkbox"/> Pz IN TERAPIA INTENSIVA	
OSPEDALE:	PROV:

INDIRIZZO MAIL(o N.FAX)A CUI TRASMETTERE IL REFERTO

**Identificativo e Firma del Medico/Operatore della struttura richiedente o delegato**

Nome e Cognome \_\_\_\_\_ Cellulare \_\_\_\_\_

Medico Ospedaliero :  MMG/PLS/C.A. :  Medico /Operatore 118 Firma del richiedente

**PARTE DA COMPILARE A CURA DEL LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA**

P.O. \_\_\_\_\_

PRESTAZIONI ESEGUITE	Data	Ora	ESITO

Timbro e firma del Dirigente Sanitario che effettua la prestazione

## Dipartimento di Prevenzione

### DIREZIONE

Corso Alcide De Gasperi,167 – 80053 Castellammare di Stabia

Tel 0818729080; fax 0818729502

E-mail [dippr@asnapoli3sud.it](mailto:dippr@asnapoli3sud.it) PEC [dippr@pec.asnapoli3sud.it](mailto:dippr@pec.asnapoli3sud.it)

Sito: [www.asnapoli3sud.it](http://www.asnapoli3sud.it)

UOPC 34	Portici	SPORTIELLO VINCENZO	Dir. Medico Responsabile a scavalco	3473602088 081/5509056 -081/5509055 081/5509057 <a href="mailto:ds34.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds34.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 48	Brusciano - Marigliano - Mariglianella – San Vitaliano - Castello di Cisterna- Somma Vesuviana	PARRELLA VINCENZO	Dir. Biologo	3334928999 081/8416606 081/8416628 081/8416619  <a href="mailto:ds48.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds48.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 49	Carbonara di Nola - Casamarciano - Liveri - Nola - San Paolo Bel Sito - Saviano - Scisciano - Visciano – Camposano, Cicciano - Cimitile - Comiziano - Roccarainola - Tufino	PARRELLA VINCENZO	Dir. Biologo Responsabile a scavalco	3334928999 081/8223604-081/8223614 <a href="mailto:ds49.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds49.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 50	Cercola- Pollena Trocchia - Volla - Massa di Somma	DELL'ANNO BRIGIDA	Dir. Medico - Resp. Pro Tempore	3494659333 081/7733509 <a href="mailto:ds50.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds50.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 51	Sant'Anastasia - Pomigliano d'Arco	PARRELLA VINCENZO	Dir. Biologo Responsabile a scavalco	3334928999 081/3296446/6455/6443- 081/3296444 <a href="mailto:ds51.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds51.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 52	San Giuseppe Vesuviano - Palma Campania - Poggiomarino - Terzigno - San Gennaro Vesuviano - Striano	TRINCHESE NICOLA MASSIMO	Dir. Medico - Resp. Pro Tempore	3392711515 081/8286822/23-081/8286822 <a href="mailto:ds52.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds52.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 53	Castellammare di Stabia	SCAFATO LOREDANA	Dir. Medico Responsabile a scavalco	3661302936 081/8729698/744/733/732 <a href="mailto:ds53.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds53.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 54	San Giorgio a Cremano - San Sebastiano al Vesuvio	SPORTIELLO VINCENZO	Dir. Medico Responsabile a scavalco	3473602088 081/5509258 <a href="mailto:ds54.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds54.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 55	Ercolano	FANARA FRANCESCO	Dir. Medico Responsabile a scavalco	3473602088 081/8490205 <a href="mailto:ds55.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds55.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 56	Torre Annunziata - Trecase - Boscotrecase - Boscoreale	FANARA FRANCESCO	Dir. Medico	3388656936 081/5352210-081/5352211 081/5352224 <a href="mailto:ds56.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds56.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 57	Torre del Greco	SPORTIELLO VINCENZO	Dir. Medico	3473602088 081/8490505 081/8490501081/8490509 <a href="mailto:ds57.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds57.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 58	Pompei - Sant'Antonio Abate - Santa Maria la Carità - Gragnano - Agerola - Pimonte - Lettere - Casola	SCAFATO LOREDANA	Dir. Medico	3361302936 081/8729698/660/661 <a href="mailto:ds58.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds58.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>
UOPC 59	Sorrento - Vico Equense - Massa Lubrense - Piano di Sorrento - Sant' Agnello - Meta	FANARA FRANCESCO	Dir. Medico Responsabile a scavalco	3388656936 081/8729461-081/5331309 <a href="mailto:ds59.uopc@pec.asnapoli3sud.it">ds59.uopc@pec.asnapoli3sud.it</a>

Allegato 2a

UOC Malattie Infettive Pediatriche – AOU Policlinico Federico II,  
HUB Regionale per la gestione COVID pediatrica

**ALLEGATO 2: Scheda di segnalazione di caso sospetto o accertato di Infezione da Sars-Cov-2**

**DATI RELATIVI AL MEDICO COMPILANTE:**

Cognome e Nome ..... Contatto telefonico .....

- Pediatra di Libera Scelta (Comune..... ASL di appartenenza.....)  
 Medico/operatore 118

**DATI RELATIVI ALL'ACCOMPAGNATORE**

Tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2  Positivo  Negativo  In attesa di referto  Non praticato  
Test rapido (IgM su spot di sangue)  Positivo  Negativo  Non praticato

**DATI RELATIVI AL PAZIENTE**

Cognome..... Nome ..... Data di nascita \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sesso:  M  F

Comune di nascita (se straniero indicare lo stato):..... Telefono .....

ASL di appartenenza .....

Domicilio Via ..... Comune ..... Prov. ....

□□□

Residenza (se diversa da domicilio) Via ..... Comune ..... Prov. □□□

**DIAGNOSI**

Tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2  Positivo  Negativo  In attesa di referto  Non praticato  
Test rapido (IgM su spot di sangue)  Positivo  Negativo  Non praticato

N° conviventi con infezione da SARS-CoV-2 accertata .....N° conviventi con febbre e/o sintomatologia respiratoria .....

N° tot conviventi ..... Contatto con soggetti con infezione accertata da SARS-CoV-2 al di fuori del nucleo familiare  Si  
 No

Malattie di base:  No  Si Quali .....

Inizio sintomi: Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Parametri vitali: Freq. Card. ....bpm Freq. Resp. ....apm SatO<sub>2</sub> .....% Temperatura.....°C

**Notizie cliniche:**

Febbre  Tosse  Difficoltà respiratoria  
 Astenia/mialgia  Congestione nasale/rinorrea  Reperti auscultatori patologici  
 Faringodinia  Sintomi gastrointestinali  Altro.....

Radiografia del torace  No  Si  
(esito.....)

TC del torace  No  Si  
(esito.....)

**Esami ematochimici alterati**

Terapia farmacologia in atto ..... O<sub>2</sub> terapia  Si  No

Dimissione  Invio a domicilio  Ricovero in OBI  Invio a Ricovero  Ricovero in Terapia Intensiva

Data segnalazione: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Timbro e Firma .....

**INVIARE SCHEDA COMPILATA via FAX al numero 081-7464597**

**o via MAIL a [malattieinfettive.pediatria@gmail.com](mailto:malattieinfettive.pediatria@gmail.com)**

**NUMERO MEDICO REPERIBILE "TEAM FILTRO PEDIATRICO" 3482637031**



P.O. COTUGNO

Allegato 3 - Guarigione

### RICHIESTA TEST PER CONFERMA GUARIGIONE SARS-CoV\_2

PAZIENTE

COGNOME:		NOME:	
Data nascita	DOMICILIO Via/n.:		
COMUNE		PROVINCIA	

RESIDENZA (se diversa dal domicilio) Via/n.:			
COMUNE		PROVINCIA	
TEL 1		TEL 2	

SINTOMI (FEBBRE, TOSSE, AFFANNO)?:	SI <input type="checkbox"/> - No <input type="checkbox"/>	Data inizio sintomi	
------------------------------------	---	---------------------	--

<input type="checkbox"/> RICHIESTA I Test di verifica GUARIGIONE	DATA		
<input type="checkbox"/> RICHIESTA II Test di verifica GUARIGIONE	DATA		

<input type="checkbox"/>	Pz A DOMICILIO			
<input type="checkbox"/>	Pz IN REPARTO	OSPEDALE	PROV:	

INDIRIZZO MAIL (o N. FAX) A CUI TRASMETTERE IL REFERTO:

Identificativo e firma del medico della struttura richiedente o delegato

Nome e Cognome \_\_\_\_\_ Cellulare \_\_\_\_\_

Medico ospedaliero MMG/PLS  Medico operatore 118 Firma del richiedente

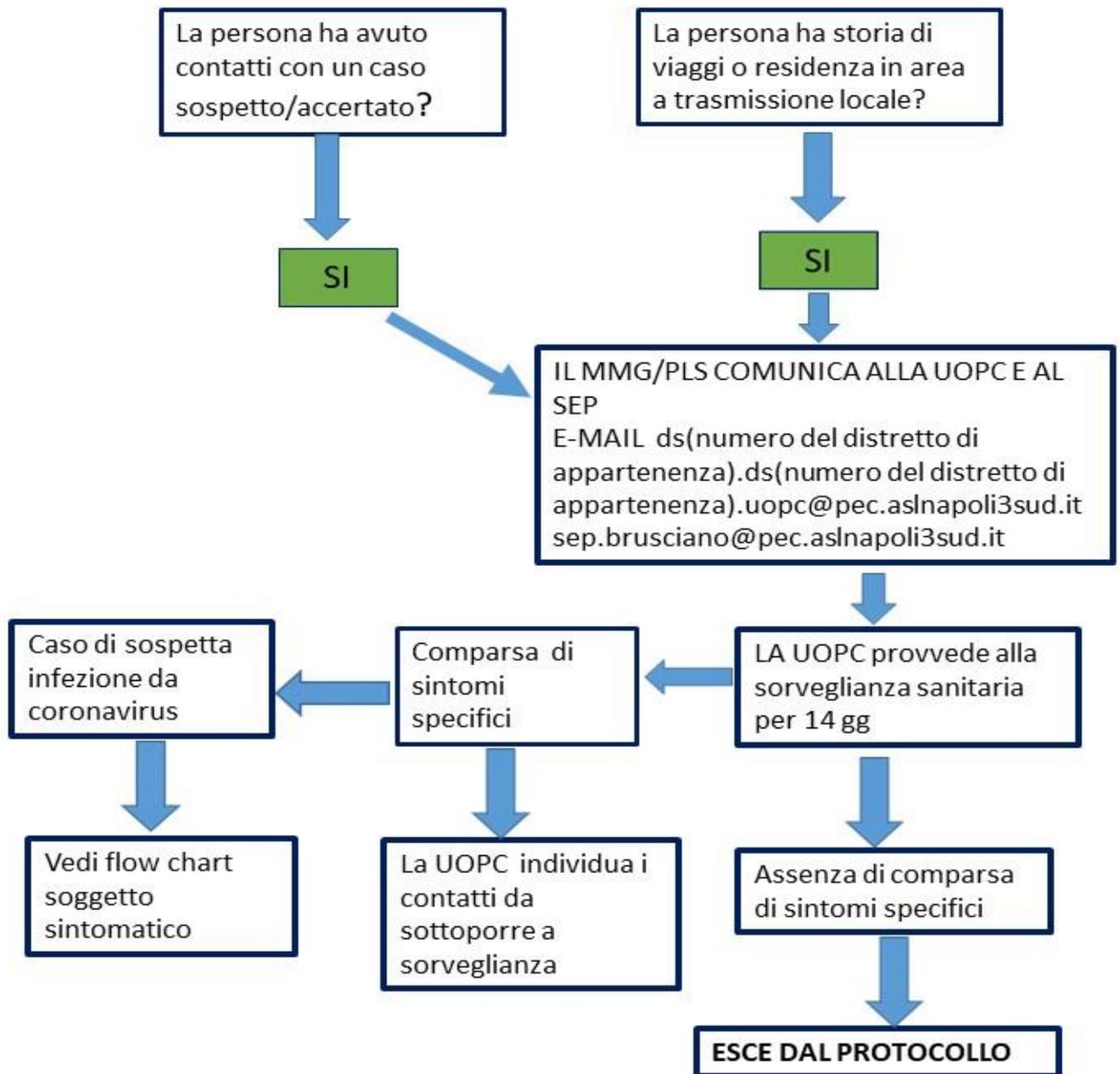
PARTE DA COMPILARE A CURA DEL LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA P.O. COTUGNO		
PRESTAZIONI ESEGUITE	DATA	SITO

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

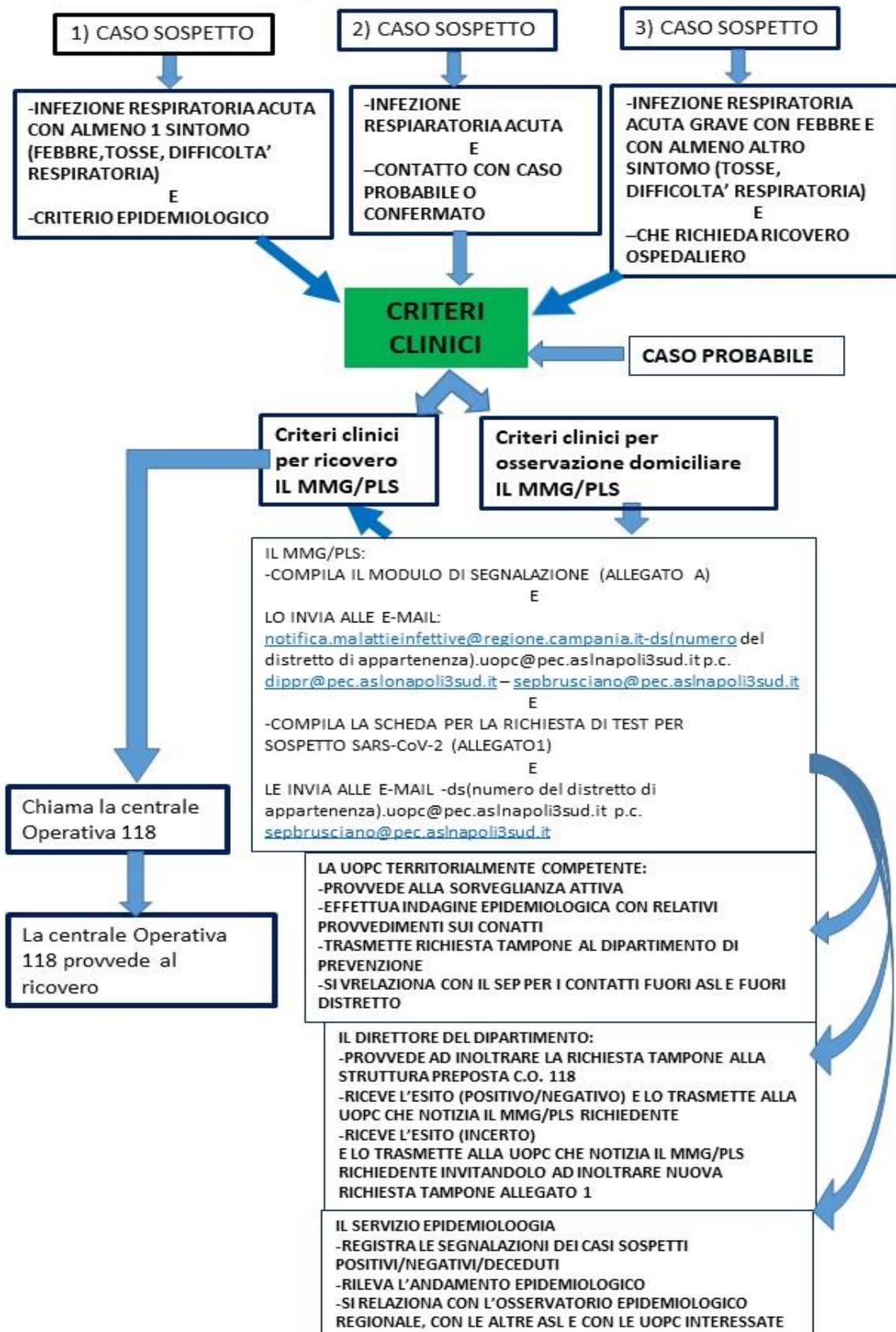
\_\_\_\_\_

## Gestione del sospetto di caso di infezione da COVID-19 asintomatico



N.B. OSSERVANO L'ISOLAMENTO FIDUCIARIO DOMICIALE TUTTI COLORO CHE SONO OGGETTO DELLE DISPOSIZIONI MINISTERIALI E REGIONALI

### Gestione del sospetto caso di infezione da COVID-19 sintomatico



# **O. Il pediatra di libera scelta e la gestione della pandemia tra territorio e ospedale ( II e III livello assistenziale)**

## **( A. D'Avino, G. Vallefucoco )**

La pandemia ha messo a dura prova il SSN che ha dovuto rispondere rapidamente ad un'emergenza di cui non si conoscevano l'intensità e la diffusione. I dati hanno comunque dimostrato un ridotto impatto minore gravità nell'infanzia e nell'adolescenza. Ciò nonostante la difficoltà maggiore è stata saper accogliere le preoccupazioni delle famiglie, sapersi orientare tra quadri clinici non distinguibili dalle comuni virosi a cui vanno incontro, soprattutto nella stagione invernale, tutti i nostri piccoli assistiti e infine coinvolgere i genitori nella osservazione clinica per saper poi riportare al pediatra dati precisi che permettessero le individuazioni di segni di allarme per i quali si rendessero necessari il tampone, la terapia o anche il ricovero.

Tutto ciò è stato possibile grazie al rapporto fiduciario con le famiglie e alla capillarità dell'assistenza che consente oggi al PLS di essere sempre vicino all'assistito.

Difatti, abbiamo tutti capito e rispettato quelle regole che all'improvviso hanno radicalmente cambiato il nostro modo di comunicare. Gli strumenti telematici (whatsapp, videochiamate, messaggi, teleconsulto) hanno contribuito a mantenere un contatto con le famiglie, condividendo con essa modelli assistenziali nuovi.

Il DL n° 14 del 9 Marzo 2020 al Capo II art. 8 istituiva le USCA (Unità speciali di continuità assistenziale) chiariva che occorre supportare l'assistenza territoriale sostenuta dai MMG e PLS che avrebbero dovuto, e devono tuttora, garantire l'assistenza ordinaria dialogando con le istituzioni aziendali (SEP, UOSE, USCA) per la gestione pandemica.

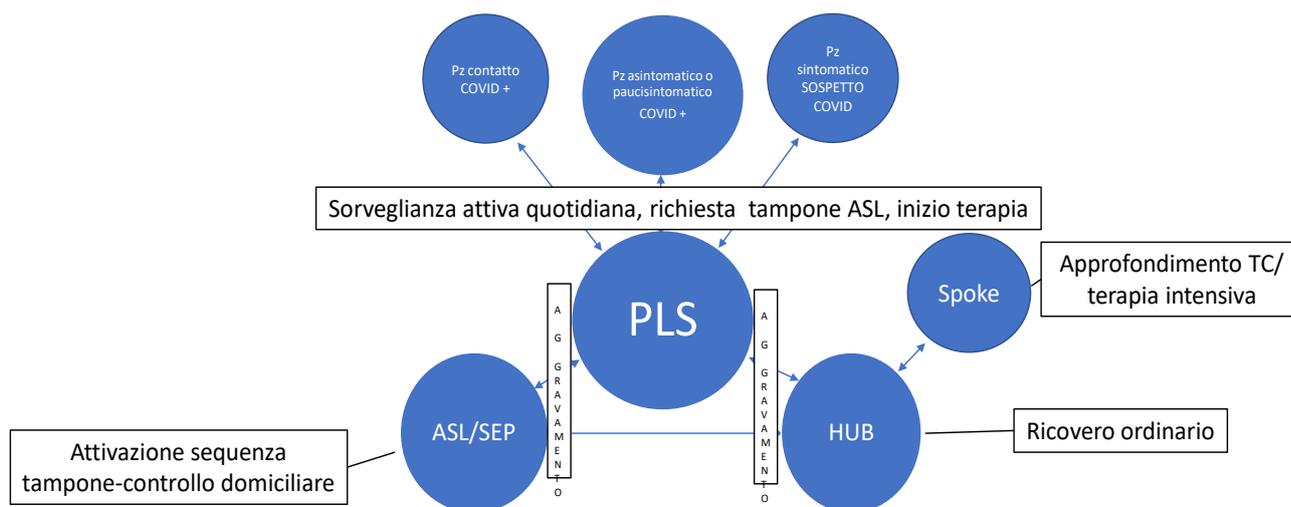
I PLS attraverso la costante contattabilità hanno continuato a gestire tutti le problematiche correlabili alla pandemia:

- a) piccoli con sintomi quali febbre, tosse, raffreddore senza contatto con soggetto COVID-19 positivo. Per questi piccoli scatta l'isolamento e la sorveglianza per verificare l'andamento del quadro clinico. Se c'è un peggioramento, o il quadro è stazionario, si attiva il SEP (o UOSE o Team) inviando la scheda Triage per eseguire tampone e/o visita domiciliare e/o ricovero;
- b) piccoli con contatti con familiari COVID-19 positivi. In questi casi la ASL (SEP o UOSE) comunicherà al PLS il minore che dovrà iniziare un isolamento fiduciario per 14 giorni. Il PLS attiverà la sorveglianza quotidiana e in caso di peggioramento attiverà la ASL per eseguire tampone e/o visita domiciliare e/o ricovero;
- c) pazienti COVID-19 positivi asintomatici o paucisintomatici: sorveglianza attiva quotidiana da parte del PLS con timing dei 2 tamponi di controllo per definire la guarigione o in caso di peggioramento richiesta di visita domiciliare o di ricovero (USCA).

Per i casi che richiedono ricovero la Regione Campania con nota in data 18/03/20 ha identificato la UOC Malattie Infettive Pediatriche – AOU Policlinico Federico II come "HUB" per la gestione dei pazienti COVID-19 pediatrici sospetti o accertati e soprattutto definendo la struttura universitaria

come luogo di ricovero ordinario, mentre i casi più critici che hanno bisogno di indagini strumentali più approfondite o di assistenza intensiva vengono inviati all’Ospedale Santobono (Spoke)

## FLOW CHART DI INTERVENTO COVID PLS-ASL-HUB/SPOKE nella gestione del paziente COVID-19



(Ultimo aggiornamento 12 maggio 2020)

# **P. Isolamento. Quali sono le norme per l'isolamento domiciliare fiduciario per SARS-CoV-2? E se qualcuno violasse le norme di isolamento? ( A. De Prosperis, P. Gallo, C. Sannino )**

Con il **Decreto ministeriale del 26 febbraio 2020**, adottato dal **Ministero della Salute**, è stato approvato lo schema di ordinanza relativo alle misure di contenimento della diffusione del **COVID-19** che avrebbero adottato tutte le Regioni che, fino ad allora, non erano state toccate dal contagio. Questo documento conteneva indicazioni sia per i cittadini che per i **Medici di Medicina Generale /Pediatri di Libera Scelta** ed aveva lo scopo di permettere ai medici sul Territorio di evitare i rischi di un'eventuale esposizione al virus (derivanti da una visita ambulatoriale o domiciliare con soggetti a rischio) sollevandoli allo stesso tempo da eventuali responsabilità derivanti dall'eventuale adozione della certificazione pur in assenza dell'effettivo svolgimento della visita. Era infatti previsto un percorso in cui il MMG/PLS non si assumeva in toto la responsabilità della decisione ma le sue valutazioni dipendevano dall'accertamento svolto dall'**operatore di Sanità Pubblica e/o i servizi di Sanità Pubblica competenti per il territorio** ( **Epidemiologia/118/Ospedale COVID** ).

## **P1. Isolamento domiciliare, quando scatta la misura ?**

L'isolamento è una misura coatta volta a ridurre la diffusione del virus e prevede l'allontanamento di una o più pazienti infetti o sospettati di esserlo dalle altre persone non contagiate.

L'isolamento può essere spaziale (spostamento ed isolamento di un singolo paziente all'interno di una stanza senza possibilità di contatti con l'esterno), oppure di coorte (spostamento ed isolamento di un intero gruppo di pazienti affetti dalla stessa infezione).

### **Scatta per:**

**1) Le persone positive** al coronavirus. Anche a seguito di dimissioni dall'ospedale (in caso di ricovero) e comunque di guarigione, fino a esito negativo di nuovo test;

**2) I loro contatti stretti.** Vale a dire in tutti i casi di:

- **convivenza** con un soggetto positivo a COVID-19;
- **contatto fisico diretto** con una persona infetta (anche se asintomatica, anche solo una stretta di mano);
- **interazione non protetta** con le secrezioni di un paziente COVID-19 (es. manipolazione senza guanti di fazzoletti o altri oggetti usati);
- **contiguità vis-à-vis** con una persona infetta, a distanza minore di 2 metri, per almeno 15 minuti;
- **compresenza in un ambiente chiuso** (es. aula, sala riunioni, sala d'attesa) con un caso COVID-19, a distanza minore di 2 metri, per almeno 15 minuti;

– **assistenza diretta** a un caso COVID-19 o manipolazione di suoi campioni di COVID-19 senza l'impiego dei dispositivi di protezione individuale (DPI) raccomandati (o mediante l'utilizzo di DPI non idonei);

– **precedente viaggio** in aereo nei due posti adiacenti (nelle 4 direzioni) a un caso COVID-19. L'isolamento va esteso agli addetti all'assistenza e ai membri dell'equipaggio, addirittura a tutti i passeggeri nei casi di sintomatologia grave del passeggero infetto o di suoi spostamenti all'interno del veicolo durante il viaggio.

## **P2. Isolamento, quanto dura?**

**In assenza di sintomi, l'isolamento va mantenuto per (almeno) 14 giorni dall'ultimo contatto della persona isolata con quella positiva a Coronavirus.**

**In caso di sintomi, l'isolamento dipende dal risultato del tampone:**

– **se il test è positivo, l'isolamento si prolunga fino alla negativizzazione del test e alla scomparsa dei sintomi;**

– **se negativo, si segue la prassi degli asintomatici (14 giorni dall'ultimo contatto con persona infetta).**

### **Igiene respiratoria**

L'igiene respiratoria **deve venire seguita da tutti, in questa fase di emergenza. A maggior ragione in casi di sintomi di infezione delle vie respiratorie. Il soggetto isolato, in particolare, deve:**

– **usare la mascherina** chirurgica in presenza di altre persone;

– **coprire naso e bocca** con fazzoletti in caso di starnuti e tosse (o tossire nel gomito). I fazzoletti, preferibilmente in carta, vanno smaltiti in un doppio sacco impermeabile da porre in una pattumiera chiusa che non richieda il contatto con le mani per l'apertura (es. apertura a pedale). Se i fazzoletti sono di stoffa, devono venire maneggiati con i guanti e lavati in lavatrice a 60-90° usando comune detersivo. Dopo l'uso del fazzoletto, le mani devono venire immediatamente lavate con acqua e sapone o frizionate con prodotto idro-alcologico.

## **P3. Isolamento**

**Il soggetto in isolamento** deve seguire con scrupolo le istruzioni fornite dall'ISS, in conformità alle linee guida internazionali:

**1) limitare ogni tipo di contatto (diretto e indiretto).** La persona sottoposta a isolamento deve limitare al minimo indispensabile i movimenti negli spazi comuni dell'abitazione, mantenere una distanza di almeno un metro ed evitare ogni contatto diretto con gli altri,

**2) vivere in isolamento.** Il soggetto deve rimanere in una stanza dedicata e ben ventilata, dormire da solo, usare un bagno dedicato ove possibile. Altrimenti, dopo l'utilizzo da parte della persona

isolata, disinfettare le sue superfici con soluzione con 0,5% di cloro attivo (es. candeggina) o idroalcolica (alcol al 70%),

**3) no oggetti condivisi.** Evitare ogni possibile via di esposizione mediante oggetti condivisi (es. asciugamani, salviette o lenzuola, piatti, bicchieri, posate, etc). Le stoviglie vanno lavate con cura, in lavapiatti se possibile.

### **Igiene dell'ambiente di isolamento**

**Pulizia costante.** Almeno una volta al giorno, le superfici dei locali utilizzati dal soggetto in isolamento devono venire pulite con detergenti e successivamente disinfettate. Chi esegue la pulizia deve:

- **fare ventilare la camera** prima di entrarvi (nota aggiunta da chi scrive);
- **indossare** un camice monouso (o un grembiule dedicato da riporre a parte dopo l'impiego) e guanti monouso (o guanti in gomma spessa riutilizzabili, da disinfettare dopo l'uso);
- **lavare con cura** prima le mani, poi il viso con acqua e sapone o soluzione idroalcolica per le mani.

### **Monitorare i sintomi**

**Auto-monitoraggio delle condizioni di salute.** Il soggetto in isolamento deve:

- **misurare** e annotare la temperatura corporea 2 volte al giorno;
- **segnalare al Medico di Medicina generale o al Pediatra di Libera scelta** (e all'operatore di sanità pubblica) l'insorgenza di nuovi sintomi o variazioni significative dei sintomi preesistenti;
- **in caso di aggravamento**, deve indossare la mascherina chirurgica e allontanarsi dai conviventi, rimanendo nella propria camera con la porta chiusa, in attesa del trasferimento in ospedale ove necessario e possibile

### **Limitare il contatto con gli animali.**

Al momento non esistono prove che animali come cani o gatti possano a loro volta trasmettere il virus. A scopo puramente precauzionale si suggerisce alle persone isolate di limitare il contatto con gli animali, così come si fa con i membri del nucleo familiare. ( Fonte: ISS)

### **Conviventi, le precauzioni necessarie**

**I conviventi** e le persone che assistano la persona in isolamento devono a loro volta adottare apposite precauzioni per evitare il contagio:

- **ridurre al minimo essenziale** il contatto diretto con il soggetto isolato;

– **usare i guanti** in caso di contatto con secrezioni respiratorie, feci o urine. Provvedere a loro smaltimento (in doppio sacco impermeabile) in pattumiera chiusa e a successivo accurato lavaggio delle mani.

### **Le raccomandazioni per coloro che assistono**

**Coloro che assistono** la persona in isolamento a distanza ravvicinata – ovvero si occupano della rimozione e sostituzione della biancheria – devono indossare:

– un dispositivo **di protezione individuale (DPI) per coprire il viso (respiratore N95 tipo FFP2 o FFP3. O una mascherina chirurgica, in sua assenza.** Con attenzione a non toccarlo durante l'utilizzo, smaltirlo in contenitore chiuso o dopo l'impiego;

– **un paio di guanti** (da smaltire in contenitore chiuso, se monouso, o disinfettare se in gomma spessa);

**La biancheria** del soggetto in isolamento deve venire collocata in un sacco chiuso e gestita separatamente da quella dei conviventi. Deve venire lavata in lavatrice a 60° per almeno 30 minuti, o a temperature superiori in tempi più brevi, con comune detersivo;

**I rifiuti** prodotti dal soggetto in isolamento o dall'assistenza a esso prestata devono venire smaltiti in doppio sacchetto di plastica da chiudere e smaltire in pattumiera chiusa.

### **I compiti dell'operatore di sanità pubblica**

**Gli operatori sanitari** competenti per territorio prescrivono l'isolamento domiciliare e forniscono le mascherine chirurgiche ai soggetti che vi sono sottoposti. L'operatore sanitario deve:

– **accertare** le condizioni di salute (eventuale febbre o altri sintomi) del soggetto da porre in isolamento e dei suoi eventuali conviventi;

– **informare** la persona su sintomi, contagiosità e modalità di trasmissione, misure da attuare per proteggere gli eventuali conviventi.

Il monitoraggio **quotidiano delle condizioni di salute dei soggetti in isolamento a domicilio è in carico all'operatore di sanità pubblica, in collaborazione con il Medico di Medicina generale o il Pediatra di libera scelta.**

**I servizi di sanità pubblica** competenti per territorio devono garantire un numero di telefono a disposizione dei soggetti in isolamento domiciliare, per favorire il monitoraggio e abbreviare al minimo i tempi di risposta. ( Fonte ISS ).

## **P4. E se qualcuno interrompesse il periodo di Isolamento Fiduciario prima dei 14 giorni?**

L'interruzione volontaria dell'isolamento Fiduciario, premesso che l'Isolamento Fiduciario istituito dal **DPCM del 4 marzo 2020** dispone lo stato di isolamento per 14 giorni dall'ultima esposizione ad

eventuale contagio da Covid-19, viene perseguita ai sensi di due norme giuridiche l'una sovrapposta cronologicamente all'altra:

**1) La prima è l'art. 260 del Regio Decreto 1265/1934, inserito nel Testo Unico delle Leggi Sanitarie,** secondo cui: "Chiunque non osserva un ordine legalmente dato per impedire l'invasione o la diffusione di una malattia infettiva dell'uomo è punito con l'arresto fino a 6 mesi e con l'ammenda da lire 40.000 a 800.000. Se il fatto è commesso da persona che esercita una professione od un'arte sanitaria la pena è aumentata".

**2) La seconda è l'art.650 del Codice Penale che recita:** " Chiunque non osserva un provvedimento legalmente dato dall'Autorità per ragione di giustizia o di sicurezza pubblica o d'ordine pubblico o igiene, è punito se il fatto costituisce più grave reato, con l'arresto fino a 3 mesi o con l'ammenda fino a 206 euro".

**È dovere deontologico, per il PLS, effettuare segnalazione all'Autorità Sanitaria preposta nell'arco temporale di 48 ore.**

**È gioco forza far riferimento all'art.650 nella disamina delle sanzioni previste, in caso di prescrizione di Isolamento Fiduciario.**

## **P5. E se qualcuno interrompesse la quarantena prima dei 14 giorni?**

**La quarantena o contumacia è una misura sanitaria** che prevede la segregazione obbligatoria di una o più persone, ritenute possibili portatori dell'agente infettivo, all'interno delle proprie abitazioni, allo scopo di prevenire i contagi. La sua durata è variabile e corrisponde al periodo d'incubazione della patologia infettiva. **Per SARS-COV-2 è di 2 settimane**, ma può essere prolungata fino a diverse settimane e mesi quando la misura precauzionale riguarda intere città e paesi.

Le disposizioni sanzionatorie contenute nel D.L. n. 19 del 25/03/2020 hanno di fatto superato le disposizioni contenute nel D.L. n. 6 del 23/02/2020 che richiamavano il reato di violazione dell'art. 650 del C.P. (contravvenzione punita con l'arresto fino a 6 mesi e con l'ammenda fino a euro 206,00) prevedendo contestazioni di reato ben più gravi, configurandosi il reato di epidemia colposa.

**La violazione della quarantena**, intesa come misura di salute pubblica imposta dallo Stato, è sancita dal Diritto Penale (art.4 comma 6 D.L. 25.03.2020 n.19), che prevede l'arresto da 3 mesi a 18 mesi con ammenda da 500 a 5000 euro. Ove non si configuri reato (comma 1), la pena è amministrativa (400-3000 euro), aumentata di 1/3 in caso di uso di veicolo e del doppio in caso di reiterazione.

*(Ultimo aggiornamento 20 maggio 2020)*

## Q. L'ENPAM tutela il PDF nell'esercizio delle sue funzioni in corso di pandemia da SARS-CoV-2? Con quali misure?

( A. D'Avino, A. De Prosperis, D. Vicedomini )

### Misure di tutela della salute PLS in corso di epidemia da COVID-19

**ISOLAMENTO FIDUCIARIO:** è al momento (dal 9 marzo 2020) abolito per qualsiasi medico.

**QUARANTENA:** si sospende l'attività solo in presenza di sintomi o di tampone RT-PCR positivo. In entrambi i casi l'ENPAM sostiene le spese di sostituto previa presentazione della fattura od un'indennità giornaliera di 82,78 euro al giorno per il periodo relativo.

**MALATTIA:** la polizza 30 giorni stipulata dal PLS con una Compagnia Assicurativa copre il primo mese, poi dal 31 giorno e per 24 mesi ( non continuativi), fino a 48 mesi, interviene l'ENPAM con un Assegno di Malattia pari al 62,5% del compenso lordo medio degli ultimi tre mesi lavorativi, nonché l'80% del reddito dichiarato in Quota B. **N.B. SALUTE MIA (POLIZZA SANITARIA ENPAM) OFFRE BONUS DI 5000 EURO PER CONVALESCENZA-COVID SE ISCRIZIONE ENTRO IL 31 MAGGIO '20,**

### Misure di tutela del dipendente PLS in corso di epidemia da COVID-19

Attualmente lo smart working è la forma di lavoro preferenziale e richiede una semplice comunicazione al Ministero del Lavoro, senza l'accordo sottoscritto tra Datore di lavoro e Dipendente.

Ove lo smart working non fosse praticabile il Dipendente verrebbe messo in ferie forzate, con utilizzo preliminare dei permessi retribuiti.

In alternativa potrebbe scattare la Cassa Integrazione in Deroga per 9 settimane prevista però solo per sospensione dell'attività o riduzione dell'orario di lavoro. La retribuzione della CID è pari all'80 per cento di quella usuale ed è versata, come i contributi, dall'INPS.

In caso di malattia o quarantena (che è ad essa equiparata, però la quarantena è seguita dall'INAIL e l'isolamento fiduciario dall'INPS) va fatto stilare lo specifico modulo malattia COVID dal MMG. Si ricorda che in caso di malattia il dipendente degli studi professionali riceve come retribuzione:

- dal 1° al 3° giorno: quota giornaliera regolare attribuita dal Datore di lavoro
- dal 4° al 20° giorno: il 75 % della retribuzione giornaliera, versata dall'INPS
- dal 20° al 180° giorno: il 100% della retribuzione giornaliera, pagata dall'INPS per il 66,66 % ed il resto dal datore di lavoro

I contributi sono figurativi, cioè risultano, ma non sono pagati dal Datore di lavoro, bensì dall'INPS.

Prestazioni CADIPROF (previa iscrizione da parte del PLS). Piano sanitario (medico chirurgico, comprendente Diaria COVID: 40 euro per 50 giorni l'anno per ricovero, 40 euro per 14 giorni l'anno per quarantena).

