



## COVID•Contents

**N. 4 del 29 aprile 2020**

<https://doi.org/10.36170/COVIDCONT420>





# COVID•Contents

N. 4 del 29 aprile 2020

<https://doi.org/10.36170/COVIDCONT420>

## Aggiornamento bibliografico delle pubblicazioni internazionali su COVID-19

Cari lettori,

siamo ormai giunti al quarto numero dei **COVID•Contents** ed è giusto domandarsi quanto sia da voi gradita questa pubblicazione. Vi chiediamo, dunque, di rispondere a un breve questionario per aiutarci a soddisfare al meglio le vostre esigenze di aggiornamento e migliorare la produzione dei futuri numeri. Il questionario è accessibile da <https://forms.gle/HzKtUKxwCjbM4S4q6>.

Grazie e buona lettura!

Gruppo di lavoro ISS  
“Aggiornamento scientifico COVID-19”

### Indice delle aree

Comunicazione .....	pag.	5
Diagnostica .....	pag.	13
Economia .....	pag.	23
Epidemiologia .....	pag.	29
Infection control .....	pag.	43
Patologia e clinica .....	pag.	49
Preparedness .....	pag.	79
Salute mentale .....	pag.	87
Tecnologie a supporto .....	pag.	95
Telemedicina .....	pag.	111
Terapia farmacologica .....	pag.	123
Vaccini .....	pag.	133
Altro .....	pag.	145

## COVID•Contents

Pubblicazione a cura del Gruppo di lavoro ISS “Aggiornamento scientifico COVID-19”

### Gruppo di Lavoro ISS – COVID-19: Aggiornamento scientifico

Gianfranco Brambilla, (coordinatore), Segreteria scientifica di Presidenza, ISS

Paola De Castro, Antonio Mistretta, Patrizia Mochi, Servizio Comunicazione Scientifica, ISS

Annarita Barbaro, Donatella Gentili, Franco Toni, Servizio Conoscenza, Biblioteca, ISS

Antonella Rosi, Centro nazionale Tecnologie innovative in sanità pubblica, ISS

Duilio Carusi, Segreteria scientifica di Presidenza, ISS

Fabio Magurano, Dipartimento Malattie infettive, ISS

Susanna Caminada, Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive - Sapienza Università di Roma

### Hanno contribuito a questo numero:

Elena Toschi (CORI ISS); Domenico Genovese, (CN CF ISS); Francesca Luciani (CN CF ISS); Alessandro Giuliani (DAMSA ISS); Aurora Angelozzi, (Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive - Sapienza Università di Roma); Manuela Marra (FAST ISS); Ernesto Costabile (CN SG ISS); Valentina Dini (CN TISP ISS); Alessandra Palma (CN TISP ISS); Maria Antonella Tabocchini (CN TISP ISS); Sandra Morelli (CN TISP IS); Evaristo Cisbani (CN TISP ISS); Giuseppe Esposito (CN TISP ISS); Daniele Giansanti (CN TISP ISS); Antonella Rosi (CN TISP ISS); Sveva Grande (CN TISP ISS); Duilio Carusi (Segreteria Scientifica di Presidenza ISS); Raffaella Bucciardini e Vincenzo Fragola (CN SG ISS); Marina Monini (SANV ISS); Federica Napolitani (COS ISXS); Luca Busani (DMI ISS); Domenico Genovese (COFAR ISS); Eleonora Maria Rosaria Puggioni (CN CF ISS); Eliana Marina Coccia (DMI ISS); Paola Sestili (CN CF ISS); Monica Boirivant (FARVA ISS); Barbara Brunetto (CN CF ISS); Nunzia Sanarico (CN CF-ISS); Carla Raggi (CN CF ISS); Mariarosaria Marinaro (DMI ISS); Vendetti Silvia (DMI ISS); Fiorella Malchiodi Albedi (FARVA ISS); Maria Rosaria Domenici (CN RVF ISS); Sandra Gessani (MEGE ISS); Domenica Taruscio (CN MR ISS); Michela Flego e Alessandra Mallano (CN SG ISS); Patrizia Iacovacci (CN CF ISS); Roberto Lande (FARVA ISS); Elena Ortona (MEGE ISS); Filomena Nappi (COFAR ISS); Loredana Frasca (FARVA ISS); Donatella Negri (DMI ISS); Amalia Egle Gentile (CN MR ISS); Melissa Baggieri (DMI ISS); Sandra Salinetti e Cosimo Marino Curianò (COS, ISS); Luigi Bertinato (Segreteria scientifica di Presidenza, ISS); Massimo Delle Femmine (COS ISS)

Per informazioni su questo documento scrivere a: [pubblicazioniconid-19@iss.it](mailto:pubblicazioniconid-19@iss.it)

Citare questo documento come segue:

COVID Contents n. 4 del 29 aprile 2020. A cura del Gruppo di Studio ISS COVID-19 - Aggiornamento Scientifico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

---

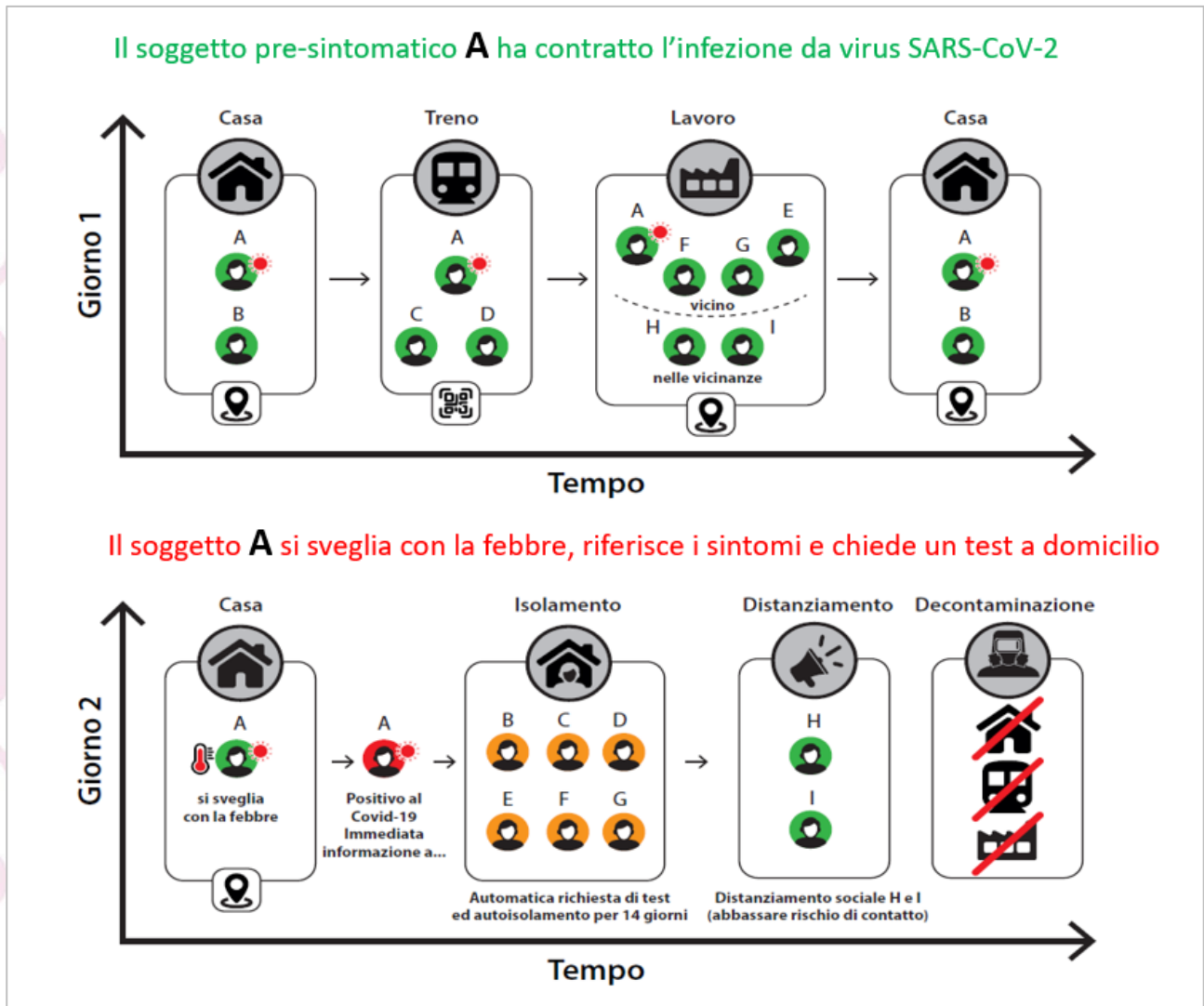
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica

© Istituto Superiore di Sanità 2020  
viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma



## L'IMMAGINE DELLA SETTIMANA



### Diffusione del Virus e Contact Tracing

Una domanda frequente in questa fase dell'epidemia è come fronteggiare la diffusione del virus e contenere il valore di  $R$  entro la soglia di tempestiva ed efficace presa in carico da parte del SSN. La discussione in risposta a tale quesito riguarda l'utilizzo diffuso di strumenti di contact tracing digitali: diviene fondamentale partire da casi positivi identificati in tempo reale, considerando l'importanza che il fattore tempo riveste nel contenimento del tasso di crescita esponenziale dell'epidemia. Come esempio di modalità di tracciamento riportiamo una immagine estratta dall'articolo di Luca Ferretti *et al.* pubblicato su Science (doi:10.1126/science.abb6936), relativo ad una ipotesi di app basata sulla posizione che integra funzioni di localizzazione GPS ad altri sistemi di localizzazione (QR). Dinamiche di tracciamento simili possono essere attuate tramite l'utilizzo di tecnologie di rilevamento della prossimità (Bluetooth). L'applicazione di questo tipo di soluzioni è di grande ausilio allo svolgimento delle funzioni di sorveglianza e tutela da parte del Sistema sanitario, ma non sostituisce la componente di partecipazione attiva e responsabile da parte di tutti gli individui nell'adozione delle idonee condotte di salvaguardia individuale e collettiva.





area

---

**COMUNICAZIONE**





**Concise Communication: COVID-19 and the N95 Respirator Shortage: Closing the Gap**

<https://doi.org/10.1017/ice.2020.124>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

A causa dell'estrema carenza di dispositivi di protezione individuale causati dal COVID-19, molti operatori sanitari potrebbero essere costretti a riciclare le maschere protettive destinate allo smaltimento dopo un singolo utilizzo. L'articolo propone di studiare l'uso dell'irradiazione germicida a raggi ultravioletti per sterilizzare le maschere di SARS-CoV-2 al fine di consentire un loro riutilizzo più sicuro.

### Metodologia

La pandemia di COVID-19 ha creato una richiesta senza precedenti di respiratori con filtro facciale (FFR) caratterizzati da respiratori N95. I Centers for Disease Control and Prevention hanno pubblicato linee guida per ottimizzare le forniture delle scorte attraverso la limitazione dell'uso e il riutilizzo dei dispositivi. Tuttavia, queste strategie possono aumentare il rischio di infezione negli operatori sanitari a causa della contaminazione dei FFR con SARS-CoV.

### Risultati

Sono state esplorate diverse strategie di decontaminazione virale, al fine di migliorare la sicurezza di riutilizzo di FFR monouso senza comprometterne la capacità di filtrazione protettiva e l'integrità strutturale. Test condotti su diverse varianti di maschere N95 hanno dimostrato che dovrebbero resistere alla sterilizzazione mediante esposizione a irradiazione germicida ultravioletta (UVGI), ossido di etilene o perossido di idrogeno vaporizzato continuando a mantenere un'adeguata funzione protettiva.

### Rilevanza

Anche se saranno necessari ulteriori lavori per determinare i dosaggi di UVGI per sterilizzare efficacemente i FFR contaminati da SARS-CoV-2, il trattamento con raggi ultravioletti fornisce una potenziale strada per allargare notevolmente la limitata offerta di FFR di fronte alla pandemia COVID-19 in corso.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 20 aprile 2020

## Improving Communication About COVID-19 and Other Emerging Infectious Diseases

<https://doi.org/10.1111/eci.13225>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

La lettera prende spunto da un articolo di John Ioannidis (doi:10.1111/eci.13222) nel quale vengono analizzati i danni procurati dalla disinformazione sul COVID-19, per riaffermare la necessità di far ricorso alle migliori pratiche per ridurre la disinformazione, diffondere informazioni accurate sulla salute e promuovere raccomandazioni su prevenzione e controllo.

### Metodologia

Vengono raccomandate tre strategie che medici, professionisti di sanità pubblica e scientifici che lavorano con organi governativi, clinici, commentatori dei media e in altri contesti in tutto il mondo possono usare per migliorare la comunicazione sulle epidemie. 1) Aiutare a sciogliere dubbi e incertezze. La trasparenza è una componente fondamentale per ingenerare fiducia nell'opinione pubblica; la fiducia del pubblico è danneggiata quando si ritiene che le autorità sanitarie abbiano indebitamente minimizzato il vero rischio rappresentato da un agente patogeno pericoloso o, in alternativa, aver causato un indebito panico sopravvalutando una potenziale minaccia. 2) Contestualizzare le statistiche. Molte persone trovano difficile stimare il rischio personale sulla base di dati generali a livello di popolazione, specialmente per eventi ritenuti relativamente improbabili; un modo per mitigare un'ansia eccessiva correlata all'aumento del numero di casi è quello di associare la discussione sul rischio personale, comunitario o nazionale con raccomandazioni su azioni concrete basate sull'evidenza che riducono il rischio. 3) Contrastare la disinformazione. L'incertezza genera voci e confusione e le piattaforme dei social media offrono uno spazio fertile per la generazione e la diffusione di informazioni errate; informazioni accurate fornite da clinici e scienziati affidabili possono aiutare a mitigare la diffusione di disinformazioni dannose per la salute pubblica.

### Rilevanza

Viene ribadita e puntualizzata la necessità di seguire alcuni capisaldi alla base di una corretta circolazione delle informazioni in materia sanitaria, che assumono una particolare importanza in occasione dello scoppio di una epidemia come COVID-19.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 20 aprile 2020

## COVID-19: health literacy is an underestimated problem

[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30086-4)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Il rapido sviluppo del COVID-19 in pandemia ha causato nella popolazione la necessità di acquisire informazioni sulla salute e di adattare velocemente i comportamenti alla situazione in continua evoluzione. Il contributo intende ribadire l'importanza che riveste l'alfabetizzazione sanitaria al fine di aiutare le persone a cogliere le ragioni che sono alla base delle raccomandazioni e a riflettere sui risultati e le conseguenze dei loro vari possibili comportamenti.

### Metodologia

L'epidemia di COVID-19 ha messo in evidenza che la scarsa alfabetizzazione sanitaria in una popolazione è un problema di salute pubblica sottovalutato a livello globale. I governi e le autorità sanitarie chiedono la responsabilità individuale nell'evitare tutti i rischi inutili di infezione o diffusione dell'epidemia. La maggior parte delle persone agisce in modo socialmente responsabile e con solidarietà, creando così un bene collettivo di riduzione del rischio di infezione. Tuttavia vi è anche una percentuale di cittadini che, avvertendo un falso senso di invulnerabilità, continua a tenere comportamenti non in linea con le raccomandazioni e a mettere a repentaglio la salute di tutti gli altri. È importante riuscire a coinvolgere anche questa fascia di popolazione stimolandola e facendone crescere il livello di consapevolezza comportamentale. L'alfabetizzazione sanitaria non può prescindere dal trattare ed enfatizzare concetti e valori quali l'importanza di assumersi responsabilità sociali, pensare al di là degli interessi personali e comprendere la validità di certe scelte in materia di politiche sanitarie.

### Rilevanza

Pur limitandosi a semplici considerazioni di carattere generale, senza che vengano fornite indicazioni pratiche su come affrontare le diverse questioni poste sul tappeto, lo studio ha il merito di sollevare e porre in evidenza un problema reale e importante, che deve costituire motivo di riflessione per quanti si occupano di divulgazione e comunicazione scientifica e sanitaria.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 22 aprile 2020

McFadden S M, et al., *PlosOne*, published April 17, 2020

## Perceptions of the adult US population regarding the novel coronavirus outbreak

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231808>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Sondare la popolazione americana adulta per comprendere meglio le percezioni del rischio sull'epidemia di COVID-19. Lo studio è stato realizzato sulla base in un sondaggio online condotto su oltre 700 soggetti all'inizio di febbraio 2020, quando il rischio di infezione era considerato di livello basso.

### Metodologia

I dati sono stati raccolti utilizzando un questionario elettronico somministrato attraverso la piattaforma online Cloud Research. Il campione era indicativo della popolazione americana adulta generale in termini di età, genere, razza, etnia ed educazione. È stato anzitutto richiesto ai partecipanti di indicare chi ritenevano dovesse guidare la risposta degli Stati Uniti al COVID-19 e le opzioni includevano il Presidente, il Congresso, il direttore dei Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) e il direttore del National Institutes of Health. Inoltre, i partecipanti hanno completato la scala di rischio percepito ( $\alpha = 0,71$  di Cronbach) che conteneva 10 elementi di indagine (scala di Likert a 5 punti: 0 = fortemente in disaccordo / in disaccordo / neutro; 1 = d'accordo / fortemente d'accordo).

### Risultati

Oltre il 90% del campione era a conoscenza del COVID-19 principalmente attraverso le notizie dei media. Il 69% degli intervistati voleva che la leadership scientifica / sanitaria pubblica (o il direttore del CDC 53% o il direttore dell'NIH 16%) guidasse la risposta degli Stati Uniti allo scoppio di COVID-19 rispetto al 18% che desiderava che fosse la leadership politica (il Presidente 13%, il Congresso 5%). Il punteggio medio di percezione del rischio è stato di 5,0 su 10. La maggior parte dei partecipanti ha approvato politiche rigorose per la prevenzione delle infezioni, tra cui la quarantena e le restrizioni di viaggio. Inoltre, il 35% dei partecipanti ha sostenuto "una discriminazione temporanea basata sul Paese di origine del soggetto" in caso di epidemia. Le fonti di informazioni più attendibili sono state ritenute funzionari e operatori sanitari, quella meno attendibile i social media.

### Rilevanza

Lo studio, pur riflettendo una situazione relativa al periodo iniziale e quindi potenzialmente soggetta ad evoluzione al momento dello scoppio dell'epidemia vera e propria, offre comunque un'importante fotografia di quale siano stati gli orientamenti dell'opinione pubblica americana su aspetti di natura generale e sulla percezione del rischio inizialmente avvertita.

Scheda redatta da:

Franco Toni, SC ISS

il 23 aprile 2020

Peter J. Pitts, *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research* (Springer Nature Switzerland AG 2020),  
Published online 16 April 2020

## Our Most Powerful Weapon to Fight COVID-19: Patient Involvement

<https://doi.org/10.1007/s40271-020-00421-y>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Il ruolo dei pazienti nei processi di cura e nell'attivazione delle politiche sanitari è un tema sui cui si è molto dibattuto. Tuttavia è durante questa pandemia di COVID -19 che la voce del paziente è stata letteralmente "catapultata" (è proprio questo il termine utilizzato dall'autore) al centro dei piani di attivazione dell'agenda globale. Si è andati oltre il concetto stesso di alfabetizzazione sanitaria (*health literacy*) ed è emerso il ruolo assolutamente cruciale della partecipazione *attiva*, oltre che *informata*, dei pazienti e, più in generale, dell'intera popolazione.

### Metodologia

È stata proprio questa partecipazione attiva ad "abbassare la curva", ricorda l'autore, ed è quindi necessario studiare a fondo azioni e comportamenti e, soprattutto, analizzare da cosa questi possano essere condizionati. Sorgono spontanee alcune domande da cui partire: come assicurarsi che informazioni accurate e non fuorvianti vengano recepite da un pubblico non esperto? Da chi dovrebbero essere diffuse? Quali forme di comunicazione prediligere?

### Risultati

Come per ogni altro ecosistema, suggerisce l'autore, anche i sistemi sanitari si reggono sull'attiva partecipazione di diversi attori non necessariamente paritari, ma tutti egualmente indispensabili. Tra questi, i pazienti che sono stati riconosciuti, oggi più che mai, quale parte "integrante" del sistema.

### Rilevanza

Questo breve Editoriale richiama l'attenzione su un tema interessante e certamente da approfondire: l'importanza del coinvolgimento dei pazienti (e della popolazione). Come emerge dal titolo stesso del contributo, infatti, è questa attualmente l'arma più potente a nostra disposizione per combattere il COVID-19.

Scheda redatta da:

Federica Napolitani, COS ISS

il 24 aprile 2020



The background features several stylized virus particles. On the left, a large pink virus with multiple protrusions is partially visible. In the center, there are several light green viruses, some as solid shapes and some as outlines. On the right, a large orange virus with many protrusions is partially visible. A thin blue horizontal line spans across the middle of the page.

area

# **DIAGNOSTICA**





## Managing high clinical suspicion COVID-19 inpatients with negative RT-PCR: a pragmatic and limited role for thoracic CT

<http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214916>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Preprint

### Obiettivo

Alcuni pazienti con un elevato sospetto clinico di COVID-19 sono risultati negativi al test RT-PCR. Questo è dovuto ad una serie di motivazioni (bassa carica virale, campione non preso correttamente o preso in piccole quantità, etc). In questi casi l'imaging radiologico è stato suggerito come una potenziale soluzione diagnostica. Gli autori esprimono la loro opinione a riguardo riportando la loro esperienza in UK.

### Metodologia

L'imaging radiologico eseguito nella maggior parte dei pazienti che si sono presentati in ospedale è stato interpretato utilizzando un modello di sistema di classificazione prodotto dalla Society of Thoracic Imaging Britannica (BSTI). Questo modello stratifica i pazienti in uno dei quattro gruppi basato su CXR: COVID classico/probabile; COVID indeterminato; COVID normale; e Non-COVID.

### Risultati

Gli autori hanno elaborato un protocollo pragmatico, il cui schema è riportato nel lavoro. La TC è usata per aiutare a diagnosticare i pazienti che hanno un'alta probabilità clinica e sono abbastanza malati per essere ammessi in ospedale pur avendo RT-PCR negativa e imaging radiologico (CRX o CT) normale. Nel protocollo, la TC viene eseguita nei pazienti con due tamponi negativi e due CXR (distanziate di 48h) segnalate come normali o indeterminate per COVID-19. Il rationale di ripetere CXR in pazienti in cui l'indice CXR non è COVID-19 classico/probabile è che diversi pazienti continuano a sviluppare i sintomi di COVID classico. Ai pazienti viene fatta TC toracica (senza mezzo di contrasto) e angio-TC (se le funzioni renali lo consentono). L'angio TC è fatta per escludere l'embolia polmonare, alla luce delle segnalazioni di aumento del rischio pro-trombotico in pazienti COVID-19.

### Rilevanza

I punti rilevanti dell'articolo sono: lo schema del protocollo; il concetto che applicandolo, l'uso della TC viene limitato solo quando necessario e questo permette un più rapido accesso alla scansione TC da parte dei pazienti eleggibili e consente, tra due esecuzioni, di avere un tempo più ampio per sanificare il terminale dello scanner; l'uso della angio-TC alla luce delle segnalazioni di aumento del rischio pro-trombotico in pazienti COVID-19.

Scheda redatta da: Valentina Dini, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020

**Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2**

DOI: 10.1080/22221751.2020.1756698

Articolo  Editoriale  Lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'articolo descrive la messa a punto di un nuovo saggio diagnostico per SARS-CoV-2, RT-LAMP, un metodo di amplificazione che non necessita di estrazione di RNA da campione biologico, simile alla *real time* RT-PCR (qRT-PCR), permette un'identificazione più facile e veloce del genoma virale. L'articolo analizza la sensibilità, la specificità e i vantaggi del saggio.

### Metodologia

I primer della reazione sono disegnati per amplificare una regione particolarmente conservata del gene del nucleocapside (N) virale. I sets di primer includono 2 primer esterni, 2 interni e 2 primer del loop. Il virus, a disposizione da GenBank, viene isolato e passato in cellule Vero mantenute in DMEM con 10% di FBS, 1% di antibiotici e incubate a 37°C in 5% di CO<sub>2</sub>. Viene sintetizzato in vitro RNA tramite il "FLAG" T7, un promotore della RNA polimerasi e un template di RNA, sia sintetizzato che estratto da cellule Vero. Gli stessi campioni sono testati in qRT-PCR. I risultati positivi della LAMP si discriminano tramite il Rosso fenolo, indicatore di PH che passa dal rosa al giallo. I risultati vengono ulteriormente confermati tramite elettroforesi su gel di agarosio.

### Risultati

Il saggio mostra risultati positivi sia tramite l'indicatore di PH sia tramite gel di agarosio dopo 30 minuti di reazione. Viene costruita la curva standard per la massima detection delle diluizioni di RNA (10<sup>2</sup> copie). Per la sensibilità del saggio si testa l'RNA intatto estratto da cellule Vero e l'RNA sintetico sia tramite LAMP sia tramite PCR ed entrambi i saggi sembrano amplificare il genoma durante la reazione. Per la specificità il saggio RT-LAMP è stato eseguito per l'identificazione di altri virus e batteri responsabili di sindrome respiratoria, e non si è avuta nessuna amplificazione. Si valuta infine l'efficienza del saggio anche testando campioni di pazienti raccolti tramite tamponi nasofaringei, cosa che fa rilevare però una piccola percentuale di falsi positivi.

### Rilevanza

Questo saggio è rapido, specifico, abbastanza sensibile, nonostante la piccola percentuale di falsi positivi, e semplice dal punto di vista del sistema di rilevazione non richiedendo apparecchiature particolari, cosa che è utile nei Paesi con limitate possibilità di messa a punto di saggi di diagnosi. Sono comunque necessari studi comparativi per validare il saggio.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 27 aprile 2020

Steeff Kurstjens, et al.

## Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients at the emergency department using routine testing

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.20.20067512v1>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Giungere a diagnosi di SARS-CoV-2 su base clinica e strumentale in Pronto Soccorso mediante algoritmo, in mancanza di tampone naso-faringeo.

Periodo: febbraio - aprile 2020, Area geografica: Paesi Bassi

### Metodologia

Studio retrospettivo multicentrico, condotto su un totale di 967 pazienti in accesso al Pronto Soccorso con sintomi respiratori. Raccolti i dati demografici, i valori di laboratorio di routine (proteina C-reattiva, lattato deidrogenasi, ferritina, conta assoluta dei neutrofili e dei linfociti), e gli esiti strumentali (radiografia del torace, tomografia computerizzata). Utilizzando questi parametri riferiti a 99 pazienti negativi e 276 positivi per SARS-CoV-2 al tampone naso-faringeo, è stato sviluppato un algoritmo di facile utilizzo, chiamato "Corona-score". Il "Corona score" è stato ottimizzato mediante statistica computazionale. La convalida di modello è stata eseguita utilizzando i dati di 592 pazienti, 199 negativi e 393 positivi.

### Risultati

L'applicazione del "Corona-score" ha prodotto un'area operativa sotto la curva di 0,91 nel gruppo di pazienti considerato per la validazione. In una scala 0-14, i pazienti risultati negativi per SARS-CoV-2 hanno mostrato un "Corona score" medio di 3 rispetto al valore di 11 dei pazienti risultati positivi per SARS-CoV-2 ( $p < 0,001$ ). Utilizzando i valori di *cut-off* di 4 e 11, il modello ha una sensibilità e una specificità rispettivamente del 96% e 95%.

### Rilevanza

Il "Corona score" può costituire un valido algoritmo per la diagnosi di SARS-CoV-2, in mancanza di tampone oro-faringeo, o con risultati dubbi della RT-PCR. Laddove presenti i dati alla base dell'algoritmo nella cartella clinica, può permettere di verificare retrospettivamente casi sospetti di SARS-CoV-2, antecedenti alle disposizioni sull'utilizzo della diagnosi genomica nei casi clinici.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS il 24 aprile 2020

## The paramount importance of serological surveys of SARS-CoV-2 infection and immunity

<https://doi.org/10.1007/s10654-020-00635-2>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'autore sostiene che il dosaggio ripetuto su larga scala degli anticorpi anti SARS-CoV-2 (test sierologici), in popolazioni selezionate casualmente, è di fondamentale importanza durante la fase di allentamento delle restrizioni nella pandemia di coronavirus, in attesa di un trattamento efficace e/o di un vaccino che conferisca protezione contro l'infezione e la malattia causata da COVID-19. I test sierologici dovrebbero essere ripetuti a intervalli regolari per identificare nuove infezioni attraverso la sieroconversione, documentata dalla positività alle IgM oppure alle IgG. L'autore ritiene che consolidare il rischio dell'infezione e il livello di protezione associandoli con la residenza – ambiente urbano vs rurale, il livello socio-economico, i predittori di malattia e di salute, l'età e il sesso, potrebbe consentire alle autorità di prendere decisioni informate su una strategia ottimale per alleviare le restrizioni della pandemia.

### Metodologia

In riferimento al rapporto "National Coronavirus Response, A road Map to Reopening" dell' "American Enterprise Institute" (AEI) e altri studi, si sostiene l'importanza e la motivazione alla base dei test sierologici condotti su larga scala per la ricerca degli anticorpi anti-SARS-CoV-2.

### Risultati

Sono riportate le strategie del documento dell'AEI per il passaggio graduale da una prima fase completamente restrittiva nelle misure di distanziamento sociale ad una seconda fase di ripresa delle attività. In particolare, si focalizza sull'importanza dell'esecuzione di test sierologici. Partendo dal presupposto che la seconda fase durerà fino a quando non siano disponibili terapie e/o un vaccino, l'autore sottolinea la necessità di identificare coloro che sono ancora suscettibili alle infezioni, coloro che sono in fase di infezione acuta, e coloro che sono guariti e quindi potenzialmente immuni ad una reinfezione (Lourenço J *et al*). L'autore riporta l'ipotesi che i test sierologici, identificando gli individui potenzialmente immuni, potrebbero essere utilizzati per complementare, o addirittura sostituire, il distanziamento sociale permettendo alle persone che hanno recuperato da una comprovata infezione da SARS-CoV-2 di interagire più liberamente, assumendo che gli individui guariti siano immuni ad una reinfezione. Un altro aspetto è che l'immunità contro la reinfezione, in seguito ad una comprovata infezione da SARS-CoV-2, è stata associata alla presenza di anticorpi specifici per la proteina spike, e più specificamente per il dominio di legame del recettore (RBD), in grado di neutralizzare il virus.

### Rilevanza

La proposta discussa dall'autore è ritenuta interessante. I test sierologici, opportunamente convalidati, potrebbero rivelarsi utili per acquisire informazioni sulla reale entità della pandemia, soprattutto in relazione agli asintomatici, e per contribuire alla gestione della popolazione nella pandemia da SARS-CoV-2. Tuttavia, si ritiene che, al momento, sia necessario acquisire dati che dimostrino la reale efficacia dell'immunità conferita dagli anticorpi. Inoltre, come l'autore stesso sottolinea, un fattore che potrebbe complicare la strategia di saggiare su larga scala gli anticorpi SARS-CoV-2 potrebbe essere la difficoltà di identificare tutti coloro che realmente presentano gli anticorpi, poiché i test dovrebbero essere ripetuti ad intervalli regolari per identificare nuove infezioni attraverso la sieroconversione (positività per IgM e/o IgG).

Scheda redatta da:

Patrizia Iacovacci, CN CF ISS

il 26 aprile 2020

## Rapid and quantitative detection of COVID-19 markers in micro-liter sized sample

<https://doi.org/10.1101/2020.04.20.052233>.

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

In questo lavoro viene presentato un test ELISA rapido (15-20 minuti) basato sulla microfluidica, in grado di rilevare in modo sensibile e quantitativo biomarcatori SARS-CoV-2: IgG specifiche SARS-CoV-2 e l'antigene proteico virale S1 della proteina S.

### Metodologia

Il lavoro utilizza un sistema ELISA automatizzato a matrici di sensori capillari, il sensore array ha 12 canali, ognuno dei quali ha un diametro interno di 0,8 mm e circa 8  $\mu$ L di volume e funge da reattore ELISA. Sono stati sviluppati due protocolli uno per il rilevamento dell'antigene S1 ed un altro per il rilevamento degli anticorpi di classe IgG diretti verso lo stesso antigene proteico.

### Risultati

I dati di questo sistema ELISA microfluidico chemiluminescente portatile dimostrano che in grado di condurre una rilevazione sensibile in grado di quantificare i biomarcatori correlati alla SARS-CoV-2 in soli 15-20 minuti usando volumi di campioni di dimensioni microscopiche (valore limite rilevabile LLOD di 2 ng/m). Hanno anche permesso di caratterizzare con successo diversi anticorpi e identificato un candidato anticorpo, D006, che può essere utilizzato come anticorpo di calibrazione per la valutazione quantitativa di IgG anti-SARS-CoV-2 S1. Un approccio che può anche essere esteso alla valutazione del plasma terapeutico convalescente. Inoltre, il sistema permette la rilevazione sensibile della proteina SARS-CoV-2 S1 (antigene) con LLOD di 0,4 ng/mL. Infine, è stato dimostrato che la nostra tecnologia può essere utilizzata come approccio alternativo rapido (8,5 minuti) per lo screening e validazione di anticorpi monoclonali anti-S1.

### Rilevanza

Il sistema di rilevamento presentato nello studio presenta elevata potenzialità per essere utilizzato come sistema rapido e portatile (Point of care) per il rilevamento di antigeni virali SARS-CoV-2 e dei suoi anticorpi da fluidi biologici (saliva, espettorato, siero). Un sistema in grado di fare diagnosi sui pazienti sospetti e di saggiare lo status anticorpale. Tuttavia il sistema necessita di miglioramenti sulla sensibilità di rilevamento degli antigeni virali e cosa più importante ha bisogno di essere testato su campioni biologici provenienti dai pazienti positivi e che anno superato la COVID-19.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 25 aprile 2020

Lorenzo Azzi et al., *Journal of Infection*, Aprile 2020

## Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'obiettivo di questo studio è quello di testare campioni salivari di pazienti COVID-19 e confrontare i risultati con i relativi dati clinici e di laboratorio.

### Metodologia

Sono stati analizzati mediante alla real-time RT-PCR (rRT-PCR) i campioni salivari di 25 pazienti COVID-19: 17 maschi e 8 femmine, tutti ospedalizzati e con un'età media di 61,5 +/- 11,2 anni. Per ogni paziente sono stati raccolti dati di: età, sesso, comorbidità, uso di farmaci. Inoltre, sono stati registrati i valori di lattato deidrogenasi (LDH) e proteina C reattiva ultrasensibile (usRCP) lo stesso giorno in cui è stato raccolto un tampone salivare. Infine sono state considerate la prevalenza della positività nella saliva e l'associazione tra i dati clinici e il valore del ciclo soglia come indicatore semiquantitativo della carica virale.

### Risultati

SARS-CoV-2 è stato rilevato nel primo salivare di tutti i 25 pazienti tampone, con valori Ct diversi ma tutti erano al di sotto del valore Ct di 33. Non ci sono state differenze nei valori Ct per quanto riguarda il periodo trascorso dopo l'insorgenza dei sintomi ed è interessante notare che c'era una correlazione inversa tra LDH valori registrati nelle analisi ematochimiche e valori Ct, quindi la carica virale rilevata nella saliva era correlata al danno tissutale. Al contrario, non c'era una correlazione significativa tra valori usRCP e Ct., I valori di Ct non sono stati influenzati dall'età dei pazienti.

### Rilevanza

Molti studi indicano che l'espettorato rappresenta una fonte affidabile per la diagnosi di infezione da SARS-CoV2. Tuttavia, l'espettorato non è privo di inconvenienti: dovrebbe essere fornito prima dello spazzolino da denti e della colazione e non tutti i pazienti possono facilmente fornire espettorato come secrezione respiratoria. Al contrario, la saliva è un fluido orale prodotto dalle ghiandole salivari e può rappresentare un campione facilmente gestibile per essere facilmente utilizzato per la diagnosi di COVID-19. I risultati di questo studio rafforzano l'ipotesi che la saliva possa costituire uno strumento affidabile da utilizzare nella diagnosi qualitativa COVID-19 mediante la rRT-PCR.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 25 aprile 2020

## RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32333644>

DOI: 10.1111/1751-7915.13586

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Per frenare la diffusione del virus SARS-CoV-2, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato di estendere con urgenza gli screening e i test per i casi sospetti di COVID-19. Nonostante il saggio di RT-PCR, attualmente gold standard per la diagnosi di laboratorio, sia sensibile e affidabile, richiede diverse ore prima di dare un risultato e necessita di uno specifico strumento di rilevamento. È necessario, quindi, individuare dei metodi diagnostici alternativi rapidi e semplici per il rilevamento rapido di SARS-CoV-2. In questo lavoro viene presentata la validazione di un metodo di reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP), messo a punto in un ospedale cinese, che permette di ottenere un risultato in circa 30 minuti.

### Metodologia

Il test sperimentato utilizza un unico step di trascrizione inversa e amplificazione, in cui sono stati usati 4 set di primer, specifici per i geni per le proteine virali S ed N ad una temperatura costante di 65°C. È stata valutata la specificità testando i primer su DNA sintetico di SARS-CoV-2. La sensibilità è stata valutata diluendo il numero di copie dell'RNA target fino a 2 copie per reazione. Nella rilevazione dei risultati, per evitare l'utilizzo di una sonda fluorescente e quindi di un apposito strumento di lettura, si è cercato di sfruttare l'abbassamento del pH generato durante l'amplificazione: aggiungendo un indicatore di pH come il rosso fenolo. I risultati possono essere visualizzati ad occhio nudo direttamente dalle provette di PCR. Per convalidare le prestazioni di RT-LAMP nella diagnosi COVID-19, sono stati testati in triplicato in parallelo (RT-qPCR tradizionale e RT-LAMP) 16 campioni clinici (8 positivi e 8 negativi).

### Risultati

I risultati suggeriscono che il saggio di RT-LAMP è specifico e sensibile. Inoltre, i risultati ottenuti dal test sui campioni clinici COVID-19 tramite lettura colorimetrica si sono mostrati coerenti con quelli ottenuti tramite RT-qPCR convenzionale con un limite di rilevazione di 80 copie di RNA virale per ml di campione. Per concentrazioni di RNA più alte il risultato può essere osservato in un tempo più breve (15 minuti per 200 di copie di RNA per reazione). Inoltre, lo studio ha dimostrato che l'amplificazione del genoma virale mediante RT-LAMP sui campioni contenenti cellule infette può essere ottenuta evitando la fase di estrazione dell'RNA virale.

### Rilevanza

Lo studio propone un kit di diagnosi rapida, con un segnale leggibile ad occhio nudo, che non necessita di elaborata strumentazione, e che quindi può essere utilizzato in setting quali aeroporti, stazioni ferroviarie e ambulatori medici. Nonostante sia necessario perfezionare la validazione su un numero maggiore di campioni, i risultati preliminari descrivono un test rapido e sensibile, in grado di rispondere alla necessità di eseguire tempestivamente e in gran numero i test in modo da confermare i casi di COVID-19 e prevenire la diffusione del virus.

Scheda redatta da:

Melissa Baggieri, DMI ISS

il 27 aprile 2020

## Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19

<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa461/5822173>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa461>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Al fine di verificare la potenzialità di un *test* alternativo alla RT-PCR per individuare le persone positive al *Coronavirus* SARS-COV-2, gli autori hanno condotto uno *screening* sierologico su pazienti ricoverati in strutture ospedaliere a Wuhan, per verificare la presenza di anticorpi specifici appartenenti alla classe IgM e IgG.

### Metodologia

Sono stati reclutati 85 pazienti con diagnosi confermata e 25 pazienti con sospetta diagnosi, di età compresa tra 32 e 65 anni, con sintomatologia da moderata a grave, oltre ad un gruppo di controllo di persone sane e asintomatiche. I soggetti sono stati sottoposti a *screening* mediante RT-PCR su campioni prelevati con tampone oro/nasofaringeo per individuare la positività al *Coronavirus* e sono stati monitorati a tempi successivi dall'insorgenza dei sintomi, per valutare la presenza di IgM e IgG specifiche utilizzando uno specifico kit ELISA commerciale. Mediante il monitoraggio nel tempo è stata valutata la finestra temporale in cui è possibile rilevare la presenza di anticorpi specifici nel siero e sono state acquisite informazioni in merito ai tempi di conversione degli anticorpi da IgM a IgG.

### Risultati

Il kit ELISA utilizzato è risultato affidabile pur se con una percentuale di falsi positivi e falsi negativi non trascurabile. I risultati ottenuti hanno mostrato che, a partire dal quarto giorno dall'insorgenza dei sintomi, è possibile rilevare anticorpi specifici per il *Coronavirus* con un drastico incremento della classe IgG a partire dal dodicesimo giorno. A partire dal nono giorno dall'insorgenza dei sintomi si è registrata una chiara sieroconversione da IgM a IgG degli anticorpi specifici anche se entrambe le classi di anticorpo sono state rilevate fino a 30 giorni dopo i primi sintomi.

### Rilevanza

Lo studio dimostra come lo *screening* sierologico di soggetti che mostrano sintomi respiratori di media o grave entità possa fornire adeguate informazioni in merito alla positività al *Coronavirus* SARS-COV-2. Fornisce inoltre informazioni interessanti in merito ai tempi di conversione degli anticorpi specifici da IgM a IgG. Tuttavia, considerata la percentuale non trascurabile di falsi positivi e falsi negativi, i risultati forniti dal kit ELISA utilizzato dagli autori risulta meno accurato rispetto alla RT-PCR effettuata su campioni prelevati mediante tamponi oro/nasofaringei, che rimane comunque il metodo più affidabile e in grado di rilevare la presenza del *Coronavirus* anche prima dell'insorgenza dei sintomi. I dati forniti si possono considerare una buona base di partenza per un confronto con dati ottenuti con altri kit ELISA commerciali su un campione più ampio di soggetti con sintomatologia respiratoria da lieve a grave o asintomatici.

Scheda redatta da: Eleonora Maria Rosaria Puggioni, CN CF ISS

il 24 aprile 2020



The background features several stylized, virus-like shapes. On the left, there is a large, solid pink shape with multiple protrusions. On the right, there is a large, solid orange shape with similar protrusions. In the center and background, there are several light blue, outlined shapes that resemble the same virus-like structures. A thin blue horizontal line spans across the middle of the page, passing through the word 'area'.

area

---

**ECONOMIA**



BMJ 2020;369: m1496, Published 21 April 2020

### **Tackling COVID-19: are the costs worth the benefits?**

<https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1496.full.pdf>

DOI: 10.1136/bmj.m1496

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

È difficile parlare di costi-benefici nella valutazione degli interventi intrapresi per contrastare la pandemia di COVID-19 mentre siamo alle prese con un'emergenza globale senza precedenti. Sebbene debba essere fatto tutto il possibile per ridurre al minimo la mortalità e la morbilità da COVID-19, gli economisti si interrogano sull'opportunità di affrontare la questione in termini di costi delle misure impiegate per contenere la diffusione del contagio. In breve: i costi valgono i vantaggi?

#### **Metodologia**

Le informazioni presentate in questo lavoro sono state fornite dall'Istituto nazionale per l'eccellenza nella prestazione delle cure e dei servizi sanitari del Regno Unito (National Institute for Health and Care Excellence-NICE).

#### **Risultati**

Ad oggi, c'è ancora una notevole incertezza sull'impatto della pandemia. Fino al 19 aprile, i casi di COVID-19 nel Regno Unito erano pari a 120.067 e il numero di decessi in ospedale era pari di 16.060. Probabilmente i pazienti con COVID-19 finora deceduti, sarebbero in parte deceduti per altre cause nel corso del corrente anno. Modelli matematici stimano che grazie agli interventi messi in atto nel Regno Unito (introdotti dal 12 marzo al 24 marzo), quali chiusura delle scuole, autoisolamento, blocco completo, allontanamento sociale e divieto di eventi pubblici, sono state salvate circa 370 vite.

#### **Rilevanza**

La domanda che viene posta dagli economisti è se il valore dei benefici (decessi evitati) sia maggiore o minore dei costi degli interventi. I costi includono anche mortalità e morbilità legate a condizioni diverse da COVID-19, a causa della ridotta disponibilità dei servizi sanitari per pazienti affetti da altre patologie, in quanto utilizzati in maniera massiva e prioritaria per accogliere i pazienti COVID-19. Resta da vedere quanti decessi "in più" la presenza del coronavirus abbia realmente determinato, rispetto ai decessi che sarebbero verosimilmente avvenuti a causa di preesistenti patologie. Il rapporto costo-beneficio potrebbe cambiare a seconda dell'efficacia degli interventi messi in atto o programmati come l'estensione di test diagnostici adeguati e una maggiore disponibilità di ventilatori polmonari. Tuttavia, l'andamento della pandemia e l'impatto sui servizi sanitari e sociali, sono tali da escludere che importanti decisioni sul "cosa fare" possano scaturire dai risultati di analisi costi-benefici, da ritenere ancora premature e imperfette.

Scheda redatta da: Raffaella Bucciardini e Vincenzo Fragola, CN SG ISS

il 26 aprile 2020

Eurocontrol

### **COVID-19 impact on the European air traffic network**

<https://www.eurocontrol.int/sites/default/files/2020-04/covid19-eurocontrol-comprehensive-air-traffic-assessment-20042020.pdf>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro Report

#### **Obiettivo**

Il report periodico prodotto da Eurocontrol si propone di porre a confronto i livelli di attività aerea ed aeroportuale attuali con i livelli registrati nello stesso periodo dell'anno precedente, così da fornire una stima di impatto di COVID-19 sul traffico aereo europeo.

Periodo considerato: mid april 2020 vs mid april 2019, Area geografica: Europa

#### **Metodologia**

Eurocontrol rileva costantemente il numero di voli attivi nelle diverse categorie censite civili e commerciali (scheduled, charter, business, cargo, others), le attività di scalo negli aeroporti, i voli operati dalle diverse compagnie aeree e fornisce un confronto temporale in termini assoluti e percentuali sull'andamento delle attività.

#### **Risultati**

Le attività relative al traffico aereo in Europa risultano drasticamente ridotte con compagnie aeree che presentano riduzioni superiori al 95% (con le cd low-cost al 99%). Le attività aeroportuali presentano flessioni del 90% (con punte del 99% anche su grandi scali internazionali). Da metà marzo crolla dell'82% e resta stabile in basso il traffico verso gli USA. Permane una attività delle compagnie "cargo" seppur a tenore ridotto.

#### **Rilevanza**

Eurocontrol è un organismo pan-europeo, civile-militare dedicato al supporto dell'aviazione europea. Le risultanze dell'attività di monitoraggio proposta si inseriscono nel quadro generale di impatto di COVID-19 su attività fortemente condizionate dal trasporto aereo come: commercio, trading, supply chain, turismo, cultura.

Scheda redatta da: Duilio Carusi, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS il 26 aprile 2020

## Commodity Markets Outlook April 2020 - Implications of COVID-19 for Commodities

<https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/33624/CMO-April-2020.pdf>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro Report

### Obiettivo

Il report prodotto da World Bank Group propone una panoramica sull'andamento del Commodity market a livello globale, individuando le implicazioni dovute alla diffusione pandemica di COVID-19 e fornendo alcune prospettazioni su modifiche, anche strutturali, che lo scenario attuale potrebbe comportare.

Periodo considerato: aprile 2020, Area geografica: Mondo

### Metodologia

Considerando l'impatto delle misure di mitigazione di COVID-19 anche in un'ottica comparativa rispetto a precedenti scenari di shock su domanda e offerta, vengono censiti e rilevati gli scambi ed il relativo livello di prezzi per le Commodities secondo le principali categorie di Energy, Metals, Agricolture.

### Risultati

Il Commodity market viene impattato in misura ampia e rilevante dallo shock causato dalla pandemia, sebbene in misura differente per le sue varie componenti. Il settore Energy viene fortemente impattato sul fronte della domanda (-9,3%) per via della drastica riduzione della domanda per trasporti e vede una importante flessione dei prezzi con possibili ricadute di grande impatto anche sugli assetti relativi alla produzione. Dinamiche simili ma più moderate per il settore Metals. Il settore Agricolture presenta dinamiche di prezzo meno sensibili, ma potrebbe essere impattato in misura molto rilevante nel caso di restrizioni agli scambi adottate in maniera estesa e prolungata. Inoltre in determinate aree a causa della disgregazione delle supply chain potrebbero verificarsi problematiche di approvvigionamento a livello locale e conseguenti impennate dei prezzi.

### Rilevanza

Gli effetti sul mercato delle commodities assumono particolare rilevanza sullo scenario globale poiché concorrono all'evoluzione dell'articolazione globale delle supply chain ridefinendo anche strategie di re-shoring (il rientro in patria delle attività delocalizzate) legate all'evoluzione dei prezzi delle materie e dei trasporti. Rilevanti i warning sulla filiera alimentare e il food security. Rilevanti le possibili ripercussioni sullo scenario geopolitico (con particolare attenzione ai Paesi produttori di energy e ai Paesi con economie dipendenti da commodity export).

Scheda redatta da: Duilio Carusi, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS

il 26 aprile 2020



The background features several stylized virus particles. On the left, a large pink virus particle is partially visible. In the center, there are several light green virus particles, some as solid shapes and some as outlines. On the right, a large orange virus particle is partially visible. A thin blue horizontal line spans across the middle of the page, passing behind the word 'area' and above the word 'EPIDEMIOLOGIA'.

area

**EPIDEMIOLOGIA**





## Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0817-4.pdf>

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  brief communication

### Obiettivo

Obiettivo degli autori è quello di approfondire il possibile spargimento fecale di SARS-CoV-2 da parte dei bambini infetti; analizzano perciò tamponi rettali e nasofaringei seriatim di alcuni pazienti pediatrici ricoverati con diagnosi di COVID-19 a Guangzhou, Cina.

### Metodologia

Gli autori riportano i dati epidemiologici e clinici di 10 casi pediatrici di COVID-19 e ne seguono il pattern di escrezione virale dal tratto respiratorio e gastrointestinale attraverso una serie cronologica di RT-PCR su tamponi sia nasofaringei che rettali.

### Risultati

Dei 10 bambini sotto studio, 6 erano maschi e 4 femmine, con età comprese tra i 2 mesi e i 15 anni. I sintomi, quando presenti, erano aspecifici (febbre <39°C, tosse, mal di gola, diarrea...). Vengono descritte le caratteristiche radiologiche e di laboratorio dei pazienti. Il dato interessante è che 8 bambini su 10 sono risultati persistentemente positivi alla RT-PCR sui tamponi rettali anche dopo la negativizzazione del test nasofaringeo, indicando così una possibile trasmissione fecale-orale di SARS-CoV-2.

### Rilevanza

Resta ancora da comprendere il ruolo dei bambini nell'epidemia di COVID-19. Dallo studio sembrerebbe emergere che lo *shedding* virale dal tratto gastrointestinale, nella popolazione pediatrica, potrebbe essere maggiore e durare più tempo rispetto alle vie respiratorie. Sebbene per ora non ci sia evidenza della presenza di virus competente per la replicazione nei tamponi fecali - necessaria per confermare la trasmissione fecale-orale, quest'ultima potrebbe essere significativa nell'epidemia e sarebbe opportuno approfondirla anche negli adulti. Gli autori suggeriscono infine che potrebbe essere utile servirsi del tampone rettale per valutare l'efficacia dei trattamenti e per definire il termine della quarantena.

Scheda redatta da: Susanna Caminada, DSP MI Sapienza Università di Roma

il 21 aprile 2020

## Epidemiology of COVID-19 Among Children in China

<https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.1.full.pdf>

DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Obiettivo dell'articolo è descrivere le caratteristiche epidemiologiche e identificare i pattern di trasmissione dei pazienti pediatrici con COVID-19 in Cina.

### Metodologia

Studio retrospettivo con dati aggregati di 2135 pazienti pediatrici (<18 anni) con COVID-19 (confermato o sospetto) riportati al CDC cinese tra il 16 gennaio e l'8 febbraio 2020. Sono state costruite le curve epidemiche sulla base delle date di inizio dei sintomi e di diagnosi.

### Risultati

Gli autori riportano 728 (34,1%) casi confermati dal laboratorio e 1.407 (65,9%) casi sospetti in base alla clinica, ai parametri di laboratorio o all'RX. L'età mediana era di 7 anni (range interquartile 2-13); il 56,6% era di sesso maschile. Più del 90% dei pazienti era asintomatico (4,4%) oppure aveva sintomi lievi (51,0%) o moderati (38,7%). La gravità era diversa per i diversi gruppi di età: la proporzione di casi gravi/critici sul totale era del 10,6% per i bambini <1 anno, 7,3% per il gruppo 1-5 anni, 4,2% per i 6-10 anni; 4,1% per i 11-15 anni; 3% per i 16-18. Solo un paziente (14 anni) incluso nello studio è deceduto. La gravità sembrava essere maggiore per i casi non confermati in laboratorio: occorre tenere in considerazione che potrebbe trattarsi anche di altre infezioni virali. Il tempo mediano trascorso tra l'onset dei sintomi e la diagnosi era di 2 giorni (range 0-42). Gli autori riportano un rapido aumento del numero di casi all'inizio dell'epidemia, e poi una graduale e costante diminuzione. Dal punto di vista della distribuzione spaziale, c'è stato un trend di trasmissione nel tempo da Hubei alle province circostanti.

### Rilevanza

Le conoscenze sull'impatto di COVID-19 sui bambini sono ancora scarse. Dallo studio emerge che i bambini di tutte le età sembrano essere suscettibili all'infezione, senza differenze significative di genere; la via di contagio è soprattutto quella intrafamiliare. Le manifestazioni cliniche dei pazienti pediatrici sono generalmente meno gravi e la letalità è molto minore rispetto ai pazienti adulti: vi sono diverse ipotesi in letteratura per spiegarne il motivo, tra cui l'immaturità dei recettori ACE2 o la diversa immunità ai virus respiratori. Resta tuttavia da capire perché i bambini con età inferiore a 1 anno siano maggiormente vulnerabili all'infezione rispetto alle altre fasce d'età.

Scheda redatta da: Susanna Caminada, DSP MI Sapienza Università di Roma il 21 aprile 2020

## Total COVID-19 Mortality in Italy: Excess Mortality and Age Dependence through Time-Series Analysis

<https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067074>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro Preprint

### Obiettivo

Ottenere una stima accurata della mortalità cercando un eccesso rilevabile di mortalità rispetto alle stime derivanti dagli anni precedenti. Se a partire dal 22 febbraio, tale eccesso possa ascrivere alla mortalità da coronavirus. Il confronto di questo eccesso di mortalità stimato attraverso l'analisi spettrale delle serie temporali di mortalità degli anni precedenti (2015-2019) metterà in luce eventuali discrepanze con il numero ufficiale di morti.

### Metodologia

Analisi spettrale della serie temporale dei morti per province nel periodo 2015-2019 alle varie fasce di età. attraverso un metodo di decomposizione spettrale delle serie trofiche (analisi in componenti principali) e un metodo probabilistico basato su un'ipotesi Gaussiana controfattuale (nessun aumento significativo a partire dall'insorgenza COVID).

### Risultati

Solo per gli anziani (> 70 anni) si trova un eccesso di mortalità di un fattore circa due (ascrivibile a morti in casa) a partire dal 22 febbraio e avente termine la settimana del 4 aprile. L'eccesso è guidato praticamente in modo esclusivo dalla Lombardia che è un outlier della distribuzione ma senza inficiare la rilevanza del modello (Figura 5, pannello in basso). Molto interessante la presenza di due componenti principali per quel che riguarda la fase non stazionaria della curva di mortalità che indica qualcosa d'altro oltre al COVID (le componenti principali sono ortogonali per costruzione) ma che gli autori non commentano.

### Rilevanza

Si conferma il carattere singolare della Lombardia con un eccesso di mortalità di un ordine di grandezza superiore alle altre Regioni e di Bergamo all'interno della Lombardia. Importante conferma di altri modelli matematici che, basandosi su approcci del tutto indipendenti per metodologia e osservabili concordano con la prima-seconda settimana d'aprile come termine del burst epidemico. Articolo fondamentale.

Scheda redatta da:

Alessandro Giuliani, DAMSA ISS

il 22 aprile 2020

Eran Bendavid, Bianca Mulaney, Neeraj Sood et al . medRxiv preprint

## **COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California**

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20062463v1>

DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20062463>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna X altro Preprint

### **Obiettivo**

John Ioannidis (di origine greca ma di base a Stanford, California) prende in mano da par suo insieme al suo gruppo di lavoro la questione della prevalenza e della letalità di COVID-19 usando i dati di siero prevalenza (IgG, IgM) aggiustati per diversi scenari di potere predittivo dei kit usati, razza, etnicità, età, comorbidità, sesso e codice fiscale (zona di abitazione).

### **Metodologia**

Gli abitanti della contea di Santa Clara in California sono stati reclutati attraverso Facebook e randomizzati o per codice fiscale, raggiungendo un totale di circa 4000 partecipanti allo studio (3285 adulti e 889 bambini accompagnati). Il potere predittivo dei test serologici è stato considerato secondo tre scenari: S1: controllo sperimentale con PCR, S2: Dati di predittività forniti dalla casa produttrice, S3: test di specificità con campioni pre-COVID dell'ospedale di Stanford. Normalizzazioni semplici e incrociate per sesso, età, area di residenza

### **Risultati**

La sensibilità e specificità stimata dei test serologici era rispettivamente del 88,3 e 9,5%. La prevalenza (al 3 aprile 2020) nella contea di Santa Clara (la più colpita della California del Nord) e rispettivamente di 1,50% (tasso "crudo") e 2,81% (aggiustato per le covariate). Inserendo l'incertezza del test abbiamo un massimo di prevalenza del 4,16%. Il numero di persone contagiate dal virus risulta da 50 a 85 volte (estremi di incertezza) maggiore di quello rilevato dai tamponi. La letalità effettiva del virus si attesta quindi tra lo 0,12 % lo 0,2% essendo questa incertezza legata al tempo di comparsa degli anticorpi nel sangue.

### **Rilevanza**

A mia conoscenza il miglior lavoro di stima della letalità del virus e della importanza dei test sierologici rispetto a quelli basati sui tamponi (affetti da basso potere predittivo) per offrire un quadro chiaro della malattia.

Scheda redatta da:

Alessandro Giuliani, DAMSA ISS

il 22 aprile 2020

Alberto L García-Basteiro, Carlos Chaccour, Caterina Guinovart , Anna Llupia, Joe Brew, Antoni Trilla Antoni Plasencia *The Lancet* PMID 32247325

### **Monitoring the COVID-19 epidemic in the context of widespread local transmission**

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260020301624?via%3Dihub>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Preprint

#### **Obiettivo**

Si riporta qui di seguito l'importanza di creare una piattaforma di sorveglianza affidabile per monitorare l'epidemia e rispondere in modo tempestivo e adeguato mettendo in atto misure di controllo. I Paesi finora nel mondo hanno usato diversi approcci e criteri in base alle loro risorse. Per scopi di sorveglianza COVID-19, l'obiettivo principale è quello di rilevare quali indicatori della malattia sono più stabili nel tempo e possono essere maggiormente presi in considerazione in modo comune nei vari Paesi.

#### **Risultati**

Si riferisce che pubblicare il numero assoluto di casi fornisce un quadro forviante della situazione epidemiologica e non consente confronti per Paesi in maniera adeguata. In molti Paesi la capacità di testing non è alta (infatti essa è stimata intorno al 38% a livello globale). In base alla capacità del Paese i test, inoltre, sono stati eseguiti in modo diverso. Pertanto curve basate sui casi confermati in Paesi che hanno modificato le prove e ora utilizzano criteri più rigorosi fornisce una falsa impressione di appiattimento delle curve che potrebbero portare a errata interpretazione dello stato epidemico in atto. Si riferisce che sarebbe opportuno confrontare il numero dei casi di COVID-19 per Paese adeguandoli in funzione dell'entità della popolazione a rischio, utilizzando i rischi di incidenza e il rischio di mortalità e, se possibile, stratificarli per età. Quando l'epidemia è contenuta e tutti i casi sono identificati e i contatti tracciati, il numero assoluto di casi è ancora un indicatore accettabile se i criteri di prova non sono stati modificati. Il principio di base è quello di cercare di selezionare un indicatore che possa essere meno influenzato dal cambiamento dei criteri di prova e che sia regolato dalla dimensione della popolazione. Nelle regioni con forti sistemi di ricovero ospedaliero o di sorveglianza della mortalità, tale indicatore potrebbe essere il rischio di incidenza di ricoveri ospedalieri di casi confermati di COVID-19. Tuttavia, il quadro giornaliero dell'incidenza di casi gravi è un indicatore che mostra una trasmissione spesso di diversi giorni prima. Altri indicatori affidabili per monitorare l'evoluzione dell'epidemia potrebbero essere l'incidenza di ricoveri in terapia intensiva di COVID-19 e/ o tassi di mortalità per COVID-19, anche se il ritardo temporale è probabilmente maggiore.

#### **Rilevanza**

In conclusione, nonostante alcune limitazioni, valutare l'incidenza delle persone ricoverate in ospedale per COVID-19 sembra un indicatore pragmatico, dato che è in grado di rilevare cambiamenti nelle dinamiche di trasmissione più rapidamente rispetto alle misure di incidenza di ricoveri e decessi in terapia intensiva che invece valutano cambiamenti in modo più ritardato nel tempo. Il tasso di mortalità da COVID-19, a lungo termine, sarà però, probabilmente, l'indicatore più affidabile.

Scheda redatta da: Aurora Angelozzi, DSP MI Sapienza Università di Roma

il 22 aprile 2020

## Connecting clusters of COVID-19: an epidemiological and serological investigation

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30273-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30273-5)

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Investigare le connessioni epidemiologiche fra tre cluster di casi di COVID-19 verificatisi dal 29 gennaio al 24 febbraio 2020 a Singapore. Valutare l'utilità dei test sierologici nello stabilire un collegamento tra i cluster e come supporto alle indagini epidemiologiche.

Periodo considerato: 29 gennaio- 24 febbraio 2020, Area geografica: Singapore

### Metodologia

Indagine epidemiologica a seguito di identificazione di un caso di COVID-19, con ricerca attiva dei contatti per tutti i casi di COVID-19. La diagnosi di infezione acuta è stata fatta con il test RT-PCR su tampone, per i casi o i sospetti senza sintomi o in fase di convalescenza, è stato utilizzato il test sierologico per stabilire un'infezione pregressa. I due test sierologici utilizzati sono stati il virus- neutralizzazione (VNT) e l'ELISA per la ricerca di IgG di SARS-CoV-2.

### Risultati

Sono stati identificati tre cluster che hanno coinvolto due chiese (Chiesa A e Chiesa B) e una riunione di famiglia. In tutto sono stati coinvolti 28 casi. I cluster erano collegati a due persone di ritorno da Wuhan (Cina) uno dei quali ha partecipato ad una funzione religiosa presso la Chiesa A il 19/01 generando il primo cluster. Un individuo dalla Chiesa A ha partecipato ad una riunione di famiglia il 25 gennaio 2020 generando il secondo cluster e probabilmente ha trasmesso l'infezione al caso primario del terzo cluster nella chiesa B. Tutti i casi sono stati confermati dai test virologici (RT-PCR), ad eccezione di primo caso della chiesa A, che è stato diagnosticato con i test sierologici.

### Rilevanza

I test sierologici per SARS-CoV-2 (ELISA IgG e VNT), utilizzati in connessione con le indagini epidemiologiche, sono stati utili per stabilire collegamenti tra casi di COVID-19 trasmessi localmente e tracciare la catena di trasmissione di tre cluster originati da casi importati. La diagnosi di COVID-19 può essere difficile a causa della frequenza di casi asintomatici e paucisintomatici che si guariscono senza essere sottoposti a test virologici. Sebbene i test virologici offrano una diagnosi rapida, possono rilevare solo SARS-CoV-2 durante il periodo di eliminazione virale, nella fase acuta dell'infezione. I test sierologici possono avere un ruolo cruciale nell'identificazione di persone convalescenti che potrebbero essere sfuggiti alla sorveglianza.

Scheda redatta da:

Luca Busani, DMI ISS

il 27 aprile 2020

## Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro Brief communication

### Obiettivo

Obiettivi principali di questo articolo sono stati la valutazione delle dinamiche temporali di diffusione del virus in pazienti con diagnosi di COVID-19 confermata in laboratorio e lo studio dei tempi di trasmissione del virus in coppie di pazienti infettanti-infettati.

### Metodologia

I dati sono stati raccolti nell'ospedale Guangzhou Eighth People's a Guangdong, in Cina. Il pattern temporale della diffusione del virus è stato studiato in un campione di 94 pazienti, equamente suddivisi per sesso, con età media=47aa, uno stato di malattia moderato (non critico o severo), e con almeno un tampone positivo. Per quanto riguarda i tempi della trasmissibilità, 77 coppie sono state identificate sulla base di chiare evidenze epidemiologiche di legame infettante-infettato. Lo stato di capacità infettiva pre-sintomatica è stato valutato tramite analisi statistica di dati clinici ed epidemiologici.

### Risultati

Dall'analisi dei dati ottenuti dai tamponi (n=414) effettuati sui 94 pazienti è emerso un carico virale molto elevato subito dopo la comparsa dei sintomi. Tale carico virale è andato lentamente decrescendo fino al limite di detection del test in 21 giorni. A tal riguardo, non si sono evidenziate differenze per sesso, età e grado di severità della malattia. I tempi di trasmissione nelle 77 coppie identificate sono stati stimati avere una media di 5,8 giorni ed una mediana di 5,2 giorni. Assumendo che il periodo di incubazione (da studi precedenti) avesse una media di 5,2 giorni, è stato desunto che l'infettività possa iniziare a partire da 2,3 gg prima dell'insorgenza dei sintomi, con un picco a 0,7 gg. La proporzione di trasmissione pre-sintomatica stimata è stata del 44%. Inoltre si è stimato che l'infettività nelle coppie studiate declinasse rapidamente entro 7 gg.

### Rilevanza

Sebbene lo studio abbia alcuni limiti dichiarati dagli autori medesimi, i dati forniscono importanti informazioni in merito alla persistenza del carico virale in pazienti COVID-19 ed alla conseguente capacità di diffusione del virus. Tramite analisi statistiche vengono inoltre stimati i tempi di trasmissione del virus dal paziente infetto a quello sano che suggeriscono come già in condizioni pre-sintomatiche il paziente abbia capacità infettante.

Scheda redatta da:

Elena Toschi, CORI ISS

il 23 aprile 2020

Sun K., Chen J., Viboud C. *The Lancet*, Digital health 2020

## Early Epidemiological Analysis of the Coronavirus Disease 2019 Outbreak Based on Crowdsourced Data: A Population-Level Observational Study

[http://dx.doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30026-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30026-1)

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Monitorare la trasmissione del virus SARS-CoV-2 compilando record su singoli pazienti e costruendo curve epidemiche per COVID-19 con le informazioni ottenute da una serie di fonti e risorse disponibili online, in particolare social network pubblici e media. Il lavoro riprende la precedente esperienza sul virus Ebola fatta dal gruppo di ricerca. I dati prodotti sono stati resi pubblici in tempo reale ed utilizzati per generare e confrontare le stime epidemiologiche rilevanti.

Periodo considerato: 20-31 gennaio 2020, Area geografica: Cina e altri Paesi

### Metodologia

Studio osservazionale a livello di popolazione, svolto utilizzando le informazioni pubblicate su "DXY.cn", un social network per operatori sanitari istituito in Cina nel 2000. Questa piattaforma online fornisce copertura in tempo reale dell'epidemia di COVID-19 in Cina, pubblicando rapporti dai media, dalla televisione governativa, e dalle agenzie sanitarie nazionali e provinciali. Le informazioni includono la conta cumulativa dei casi con data e ora, mappe e streaming degli annunci delle autorità sanitarie. Ogni rapporto era collegato a una fonte online, da cui è stato possibile ottenere informazioni più dettagliate sui singoli casi. Per 21 altri Paesi, le informazioni sui singoli casi sono state ricercate su diverse fonti, in particolare media, comunicati stampa dei Ministeri della salute e rapporti delle agenzie nazionali di controllo delle malattie.

### Risultati

Sono stati raccolti dati individuali su 507 pazienti con COVID-19 segnalati da fonti ufficiali (5,2% del totale dei casi al momento dello studio). La distribuzione per età e sesso dei pazienti è risultata simile a quanto riportato dai dati ufficiali. Si sono prodotte curve epidemiche e si è stimato anche il ritardo tra l'insorgenza dei sintomi ed il ricovero, con risultati sovrapponibili a quelli ufficiali.

### Rilevanza

I media online ed i social media possono aiutare a ricostruire la progressione di un focolaio e fornire dettagli a livello di paziente nel contesto di un'emergenza sanitaria, soprattutto nelle fasi iniziali dell'epidemia. È importante la disponibilità di set di dati pubblici, per complementare le informazioni ufficiali e supportare le scelte e gli interventi.

Scheda redatta da: Luca Busani, DMI ISS

il 24 aprile 2020



Anna Odone et al., *The Lancet Public Health*, April 24, 2020

### COVID-19 deaths in Lombardy, Italy: data in context

[https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(20\)30099-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(20)30099-2/fulltext)

DOI:[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30099-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30099-2)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

L'Italia ha uno dei maggiori oneri clinici della malattia di coronavirus del 2019 (COVID-19) nel mondo. Sebbene siano stati pubblicati dati a livello nazionale, uno di questi dati porta ad un'interpretazione più fragile dell'epidemia di COVID-19 in Italia rispetto ai dati a livello regionale.

#### Metodologia

La struttura regionale del servizio sanitario nazionale italiano ha prodotto diverse risposte regionali all'emergenza. La regione Lombardia ospita un sesto della popolazione italiana (8 milioni di abitanti) e rappresenta il 37% dei casi e il 53% dei decessi del Paese, a partire dal 15 aprile 2020. L'epidemia di COVID-19 è iniziata in Italia con due focolai; 1) Codogno, Lombardia, 2) Vo Euganeo, Veneto

#### Risultati

Il 25 febbraio 2020, 240 casi erano stati confermati in Lombardia e 43 in Veneto, e il 3 marzo 1.520 erano stati confermati in Lombardia contro 307 in Veneto, la differenza aumentava progressivamente fino a una differenza di oltre 47.500 casi. Sono state implementate due diverse strategie di controllo dell'epidemia: il Veneto ha optato per un rigoroso contenimento dell'epidemia e ha effettuato test di massa in aree selezionate (ovvero, il 4,4% della popolazione è stato testato, rispetto all'1,8% nel resto d'Italia), mentre la Lombardia ha riportato alti tassi di trasmissione e ha rafforzato i servizi ospedalieri per far fronte a una domanda fortemente aumentata di ricoveri ospedalieri e letti di terapia intensiva. I tassi di mortalità forniscono dati più affidabili e quantificano veramente quanto sia mortale COVID-19 rispetto alla popolazione. Al 15 aprile, la Lombardia ha avuto 113·1 decessi per 100.000 abitanti, oltre sei volte superiore rispetto al resto d'Italia. La Lombardia è stata colpita dall'epidemia molto prima rispetto ad altre regioni, con un possibile ritardo nella risposta alla salute pubblica e una trasmissione incontrollata tra individui asintomatici a livello comunitario. I dati a livello regionale al di fuori dell'Italia con contesti internazionali simili in termini di urbanizzazione e caratteristiche sociodemografiche possono aiutare a contestualizzare i dati della Lombardia. I tassi di mortalità cumulativa a 30 giorni dall'esordio dell'epidemia erano più alti a New York, (81 · 2 per 100.000) e Madrid (77 · 1 per 100.000), quasi il doppio rispetto a quello in Lombardia (41 · 4 per 100.000), Île-de-France (26 · 9 per 100.000) e Greater London (23 · 0 per 100.000).

#### Rilevanza

Sebbene l'Italia stia contando decessi e pazienti infetti, ciò che manca in Italia e in molti altri paesi colpiti dalla pandemia è un solido sistema di intelligenza epidemica in grado di fornire dati epidemiologici molto necessari, solidi a livello regionale per informare sulla modellizzazione della trasmissione della malattia a livello di popolazione e, in definitiva, essere utilizzato per offrire una guida efficace sull'azione della sanità pubblica.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 27 aprile 2020

Xiaolei Zhang, Renjun Ma, Lin Wang, Chaos, Solitons and Fractals 2020

## **Predicting turning point, duration and attack rate of COVID-19 outbreaks in major Western countries**

<https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.109829>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Prevedere il picco (o punto di svolta), la durata e la dimensione finale dell'epidemia come numero di casi attesi nei Paesi oggetto dello studio (Canada, Francia, Germania, Italia, Regno Unito e Stati Uniti), per favorire decisioni informate sugli interventi e la destinazione delle risorse appropriate. Nei modelli sono stati inclusi anche gli effetti dei principali interventi contro la diffusione di COVID-19 (blocchi, quarantene e distanziamento sociale).

Periodo considerato: Fino al 9 aprile 2020, Area geografica: Canada, Francia, Germania, Italia, Regno Unito e Stati Uniti

### **Metodologia**

Lo studio ha considerato i nuovi casi quotidiani ed ha sviluppato un modello di Poisson segmentato, accoppiando funzioni diverse ed equazioni che hanno considerato la variazione nel tempo dovuta alle misure restrittive applicate. L'approccio ha consentito di non considerare i parametri chiave dell'infezione da SARS-CoV-2, come il periodo medio di incubazione e il periodo medio di infezione che non sono ancora definiti per il nuovo coronavirus, e di escludere anche le matrici dei contatti.

### **Risultati**

Adattando al modello i dati disponibili sui nuovi casi giornalieri, è stato possibile identificare il picco (punto di svolta) e prevedere la durata, le dimensioni finali e il tasso di attacco dell'epidemia per ciascun paese: Italia: picco marzo 26 (mar. 24 ~ mar. 28); numero di casi cumulativi: 172,451; durata dell'epidemia: dal 31/01 al 1/06; tasso d'attacco (numero di casi/popolazione) 0,28%. Tutti i Paesi considerati hanno superato il picco (previsto dal 24/03 al 16/04 nei diversi Paesi). Il tasso d'attacco è stato stimato tra 0,09% per il Canada e 0,34% per la Francia. La fine dell'epidemia nei vari Paesi è prevista tra il 21/05 in Canada e il 10/06 in Francia.

### **Rilevanza**

Il modello ha descritto le epidemie di COVID-19 nei sei Paesi considerati e le stime hanno dimostrato congruenza con i dati reali. La previsione si basa sul presupposto che gli attuali interventi siano imposti fino alle date di fine epidemia previste. Se gli interventi fossero revocati o rimossi in anticipo, ma con cautela e sulla base di evidenze scientifiche, non si prevedono grossi scostamenti dalle previsioni.

Scheda redatta da: Luca Busani, DMI ISS

il 27 aprile 2020

Y. Liu, Z. Gu, S. Xia, B. Shi, X.-N. Zhou, Y. Shi, J. Liu, *E Clinical Medicine* 2020

## What are the Underlying Transmission Patterns of COVID-19 Outbreak? - An Age-specific Social Contact Characterization

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537020300985>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Studiare la trasmissione di COVID-19 considerando le interazioni tra le diverse fasce d'età nei diversi contesti, per meglio comprendere le dinamiche dell'epidemia in Cina

Periodo considerato: dicembre 2019-febbraio 2020, Area geografica: Cina

### Metodologia

Sono state analizzate le interazioni sociali con modelli di contatto tra la popolazione di diverse fasce d'età, in Wuhan, Beijing, Tianjin, Hangzhou, Suzhou, and Shenzhen, sei città selezionate come rappresentative delle diverse caratteristiche socio-economiche in Cina. La popolazione delle sei città è stata suddivisa in sette fasce d'età e per ciascuna fascia sono stati caratterizzati gli specifici contesti sociali, luoghi di incontro e modelli di attività. Sono stati identificati quattro contesti rappresentativi dei contatti sociali in cui si può diffondere COVID-19: famiglie; scuole e università; luoghi di lavoro e luoghi pubblici. I dati utilizzati sono stati i casi giornalieri confermati ed i dati demografici. Il modello è stato utilizzato anche per descrivere in modo retrospettivo l'epidemia di COVID-19 e prevedere la possibile evoluzione futura.

### Risultati

I modelli di contatto per le diverse classi d'età nei quattro contesti considerati sono risultati coerenti con i comportamenti sociali comunemente osservati in una società tipica. In particolare, la maggior parte dei contatti sociali all'interno delle famiglie avviene attraverso generazioni diverse, il principale contatto sociale nelle scuole è tra bambini della stessa fascia d'età e nei luoghi di lavoro i contatti prevalenti sono tra giovani e adulti. I contatti sociali sono più eterogenei nei luoghi pubblici. Il modello ha stimato il rischio per la comunità, fornendo un numero di casi superiore a quanto ufficialmente riportato. Riguardo le previsioni sull'evoluzione dell'epidemia di COVID-19 in caso di ripristino delle attività sociali ed economiche, il modello ha dimostrato variazioni in funzione delle misure adottate e dell'intensità delle stesse.

### Rilevanza

Questo studio dimostra il ruolo delle interazioni tra i diversi gruppi di popolazione nei diversi contesti spiegando l'evoluzione dell'epidemia di COVID-19 e le possibili dinamiche in prospettiva di ripristino delle attività socio-economiche.

Scheda redatta da:

Luca Busani, DMI ISS

il 27 aprile 2020



The background features several stylized virus particles. On the left is a large, solid pink virus with multiple protrusions. On the right is a large, solid orange virus with similar protrusions. In the center and background are several light blue, outlined virus particles of various shapes and sizes.

area

---

# **INFECTION CONTROL**



P. Simpson, T. Butler, *BMJ* 2020

### **COVID-19, prison crowding, and release policies**

<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1551>

DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1551>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Gli autori invocano un'azione rapida per prevenire l'insorgenza di focolai di COVID-19 all'interno delle carceri e proteggere i detenuti, lo staff e l'intera comunità: oltre all'applicazione delle linee guida del WHO (che raccomandano che le agenzie di custodia e sanitarie si impegnino congiuntamente nella gestione dei rischi, nella prevenzione, nel controllo e nel trattamento dell'infezione), propongono un'azione di rilascio di alcune tipologie di prigionieri al fine di ridurre il sovraffollamento di queste strutture.

#### **Metodologia**

Allo scopo di dimostrare la necessità di intervenire per questioni di sanità pubblica sulle strutture penitenziarie, che possono diventare veri e propri "incubatori" di malattie infettive, gli autori riportano alcuni esempi storici di amnistie e rilascio di prigionieri in corso di epidemie; riportano inoltre alcuni dati su azioni analoghe nella risposta a COVID-19 in alcuni dei Paesi più colpiti. Illustrano infine i rischi del sovraffollamento in termini di outcome e di trasmissione non solo nel caso di SARS-CoV-2, ma in generale per quanto riguarda le malattie infettive.

#### **Risultati**

Il 59% dei Paesi a livello mondiale ha un livello di occupazione carceraria superiore alla capacità dichiarata ufficialmente. Il sovraffollamento, misurato come "densità spaziale delle celle" (ovvero la superficie del pavimento della cella per persona), si associa a tassi maggiori di malattie infettive come tubercolosi e infezioni dermatologiche, soprattutto in presenza di alcuni fattori di mediazione, ovvero: età, livello educativo, condizioni mediche preesistenti, comportamenti a rischio (come uso di droghe endovena), ventilazione ambientale, durata dell'incarcerazione, allocazione delle celle, accesso ai servizi di salute penitenziari. Per questo motivo, alla luce delle conoscenze su COVID-19, le strategie di rilascio dovrebbero essere, secondo gli autori, una priorità per la salute pubblica nella pandemia in corso. In particolare, gli autori invitano al rilascio (con il dovuto sostegno sanitario, sociale ed economico) di una proporzione considerevole di prigionieri selezionati in base al loro rischio per la comunità e alla vulnerabilità alla malattia. Le prigioni con elevata densità spaziale dovrebbero essere prioritarie per i programmi di rilascio, idealmente prima che si verifichino focolai epidemici. L'Iran ha rilasciato quasi 85.000 prigionieri in risposta a COVID-19, dando priorità a quelli con condizioni di salute preesistenti, e alcuni Paesi come Afghanistan, Australia, Canada, Etiopia, Germania, Israele, Polonia, Regno Unito e Stati Uniti, secondo quanto riferito, stanno considerando o hanno avviato questa opzione.

#### **Rilevanza**

I cittadini detenuti nelle carceri e in altre strutture di detenzione devono essere considerati parte della più ampia risposta di sanità pubblica a COVID-19, data la loro vulnerabilità alle infezioni.

Scheda redatta da: Susanna Caminada, DSP MI Sapienza Università di Roma

il 24 aprile 2020

Kai Kupferschmidt

### **The lockdowns worked-but what comes next?**

<https://science.sciencemag.org/content/sci/368/6488/218.full.pdf>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Quale è la strategia di uscita? Siamo riusciti a raggiungere la zattera di salvataggio, afferma l'epidemiologo Marc Lipsitch della Harvard T.H. Chan School of Public Health (HSPH). Ma non è molto chiaro come raggiungere la riva. La ricerca è l'unica via di uscita.

#### **Metodologia**

Una volta domata la pandemia, i Paesi possono cercare di allentare le restrizioni mantenendo R in bilico intorno a 1, mantenendo costante il numero di nuovi casi. Per regolare R, "I governi dovranno rendersi conto che sul cruscotto sono sostanzialmente tre leve di controllo", afferma Gabriel Leung, modellista dell'Università di Hong Kong: 1. isolare i pazienti e tracciare i loro contatti, 2. restrizioni alle frontiere e 3. distanza sociale.

#### **Risultati**

L'immunità si accumulerà inevitabilmente man mano che un numero sempre maggiore di persone sarà contagiato, ma alcuni ricercatori propongono di incrementare l'immunità più rapidamente, lasciando che il virus si diffonda nei giovani, che sono meno suscettibili a manifestazioni gravi della malattia. Limitandosi a prestare maggiore attenzione ai pazienti at risk, come gli anziani. Il Regno Unito aveva lanciato questa idea di "immunità al gregge" a febbraio, facendo poi marcia indietro, così come i Paesi Bassi. Alcuni scienziati sostengono che altri Paesi dovrebbero riconsiderare questa possibilità, una volta che il passaggio della prima ondata ha permesso il recupero dei sistemi sanitari. Gli scettici dubitano che le popolazioni vulnerabili possano davvero essere protette. In molti Paesi, più generazioni vivono sotto lo stesso tetto e i giovani lavorano nelle case di cura. Né gli scienziati sono certi che COVID-19 produca un'immunità solida e di lunga durata.

#### **Rilevanza**

Per ora, lo scenario più probabile è quello di allentare le misure di allontanamento sociale quando è possibile, quindi reprimere nuovamente quando le infezioni risalgono, una strategia di "soppressione e sollevamento" che Singapore e Hong Kong stanno perseguendo. Resta da vedere se tale approccio possa trovare il giusto equilibrio tra tenere a bada il virus e alleviare il malcontento e il danno economico. Anche Singapore e Hong Kong hanno dovuto rafforzare alcune misure di allontanamento sociale nelle ultime settimane dopo un'ondata di casi. L'unica via di uscita viene dalla ricerca. Potrebbe assumere la forma di un trattamento efficace per i pazienti gravemente malati o di un farmaco in grado di prevenire le infezioni negli operatori sanitari o, in definitiva, di un vaccino.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020



## First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30970-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30970-3)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Gli autori hanno adattato un percorso precedentemente implementato per i test di comunità per SARS-CoV-2 durante la cosiddetta fase di contenimento della risposta del Regno Unito all'epidemia della malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19).

### Metodologia

Nel modello, il personale (principalmente dipendenti ospedalieri ma anche medici generici locali) contatta Occupational Health via e-mail. Viene eseguita una schermata iniziale dei sintomi e il personale con sintomi compatibili (ad es. Nuova tosse continua o febbre) viene indicato per il test in un contenitore di screening designato, gestito da infermieri addestrati, entro le 24 ore. I tamponi combinati naso e gola vengono prelevati per SARS-CoV-2 RT-PCR (test RdRp; Public Health England) e viene fornita una consulenza scritta sull'autoisolamento. I risultati vengono trasmessi entro 24 ore, sempre tramite e-mail. Anche il personale del servizio di ambulanza nord-orientale è testato in questo Trust ed è stato incluso in questa analisi.

### Risultati

Per esplorare i ruoli professionali del personale sottoposto a test, sono stati effettuati riferimenti incrociati ai dati virologici con un database Occupational health conservato in modo prospettico. Sebbene i dati fossero incompleti, è stato possibile identificare i ruoli del personale per 1029 membri del personale testati, classificandoli in tre gruppi: (1) direttamente rivolto al paziente (ad es. Infermieri, medici, operatori sanitari alleati, facchini, ecc.), (2) persone non a contatto con pazienti, ma potenzialmente a maggior rischio di esposizione nosocomiale (ad es. personale domestico e di laboratorio) e (3) non clinici (ad es. impiegati, amministrazione, informatica, segreteria, ecc.). I risultati dopo questa classificazione hanno dimostrato che la trasmissione nosocomiale dai pazienti allo staff non era un fattore importante. Ciò è coerente con le osservazioni in Cina, dove i test del personale erano molto diffusi. Questi dati forniscono alcune importanti informazioni sull'epidemia di COVID-19 in Inghilterra. Dato che il personale non clinico presentava tassi di positività simili a quelli del personale in prima linea, si può concludere che gli attuali protocolli di isolamento e i dispositivi di protezione individuale sembrano sufficienti a prevenire elevati livelli di trasmissione nosocomiale al personale in prima linea nel nostro contesto.

### Rilevanza

Questo studio ha avuto effetti positivi sul comportamento sanitario, fornendo agli operatori sanitari la sicurezza di poter autoisolarsi con sintomi lievi, sapendo che un rapido risultato negativo consentirà loro di tornare al lavoro in modo tempestivo.

Scheda redatta da: Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020



The background features several stylized virus particles. On the left, a large pink virus with multiple protrusions is partially visible. In the center, there are several light blue, outline-style virus particles of various shapes. On the right, a large orange virus with many protrusions is partially visible.

area

---

# **PATOLOGIA E CLINICA**



Singh N. et al. *CMAJ* 2020

## Chest CT imaging of an early Canadian case of COVID-19 in a 28-year-old man

<https://www.cmaj.ca/content/early/2020/04/15/cmaj.200431>

DOI: 10.1503/cmaj.200431

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Sottolineare come le caratteristiche dell'*imaging* TC di un paziente canadese di un uomo di 28 anni positivo al COVID-19 siano coerenti con quelle evidenziate in altre esperienze internazionali.

Periodo considerato: marzo 2020, Area geografica: Canada

### Metodologia

Esame di un caso di un uomo di 28 anni con asma presentatosi al pronto soccorso con fastidio al torace, tosse non produttiva e dispnea nonostante l'uso di un inalatore di salbutamol, con febbri, mialgie e artralgie antecedenti e uso di paracetamolo che all'esame obiettivo mostrava normali suoni respiratori basilari e dispnea sibilante e non aveva cronologia di viaggi in zone pandemiche o contatti con possibili contagiati.

### Risultati

Una scansione TC del torace del paziente ha mostrato l'aspetto tipico della polmonite COVID-19, secondo quanto stabilito dagli esperti della Radiology Society of North America, comprese le opacità bilaterali periferiche e arrotondate di vetro smerigliato e le regioni di consolidamento periferico. Presentava polmonite bilaterale causata da agenti patogeni tipici o atipici, tossicità da farmaci e polmonite organizzata. Un successivo tampone rinofaringeo, prelevato nel pronto soccorso immediatamente dopo la TAC, è risultato positivo per COVID-19 mediante RT-PCR. Il paziente è stato ricoverato in un reparto medico generale, ha ricevuto oseltamivir e ha fatto un completo recupero senza ricovero in terapia intensiva. Nonostante gli autori non raccomandino l'uso della TC per lo screening o la diagnosi di routine per COVID-19 a causa dei costi, dei vincoli di risorse durante una pandemia e del rischio di diffusione dell'infezione, tuttavia ne sottolineano l'uso per accelerare la cura in pazienti sintomatici con tampone negativo o in sospeso, e in quelli con peggioramento dello stato respiratorio o sviluppo di complicanze come empiema o sindrome da distress respiratorio acuto. Gli autori citano anche un recente studio su 601 pazienti che mostra che la scansione TC del torace è sensibile al 97%, ma specifica solo del 25% rispetto ai test RT-PCR.

### Rilevanza

Anche questo studio si innesta nella scia dei lavori che raccomandano l'uso della TC non per diagnosi di polmonite da COVID-19 ma per la gestione dei pazienti nei momenti successivi.

Scheda redatta da: Alessandra Palma, CN TISP ISS

il 21 aprile 2020

Xuhua Xia, CA, PMID: 32289821

### Extreme genomic CpG deficiency in SARS-CoV-2 and evasion of host antiviral defense

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32289821>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

L'autore ha analizzato le CpG di SARS-CoV-2 ed ha osservato che questo virus ha la più alta deficienza di queste sequenze tra tutti i betacoronavirus conosciuti. Questo può suggerire che SARS-CoV-2 si è evoluto in un nuovo ospite (o in un nuovo tessuto dell'ospite) con alta espressione della proteina ZAP (Zinc finger Antiviral Protein). L'aumento sperimentale di CpG nei genomi virali deficienti per questi dinucleotidi porta ad una forte diminuzione della replicazione virale e della virulenza: questo può far ipotizzare strategie di sviluppo vaccinale che consistano nell'aumento di CpG per attenuare la patogenicità dei virus a RNA. Da parte dell'autore è stata anche effettuata un'analisi genomica dei coronavirus conosciuti per poter effettuare ipotesi sulla patogenicità di SARS-CoV-2.

#### Metodologia

Analisi delle sequenze presenti in letteratura e correlazione con la patogenicità.

#### Risultati

I siti **CpG** o CG sono delle regioni del DNA dove una citosina si trova vicino ad una guanina nella sequenza lineare di basi. Molti virus a RNA a singolo filamento dei mammiferi, compresi i coronavirus, hanno evoluto una deficienza nei siti CpG molto probabilmente come risposta all'attività di due proteine utilizzate dall'ospite nel meccanismo di risposta innata, ZAP e APOBEC3G. ZAP (Zinc finger antiviral protein) è una proteina dell'ospite che inibisce la replicazione dei virus a RNA a singolo filamento legandosi a siti CpG sull'acido nucleico virale e provocandone il taglio e la successiva degradazione. Vi sono differenze di espressione di questa proteina a livello di specie e di tessuto. APOBEC3G si trova nelle cellule della risposta innata e deammina la C ad U sull'RNA virale infettante. La deficienza CpG nei virus a RNA si è probabilmente evoluta come risposta alla attività di queste proteine. SARS-CoV-2 ed il virus dei pipistrelli del genere *Rhinolophus*, Bat-CoV-RaTG13, da cui, come è noto dalla letteratura, probabilmente esso è derivato, sono i beta-coronavirus con la maggiore deficienza in CpG. L'origine di questi virus è da ricondurre ad una evoluzione in un ambiente animale o tissutale che esprima in modo elevato la proteina ZAP. Questo non può essere *Rhinolophus*, in quanto gli altri betacoronavirus conosciuti che infettano questa specie (55) hanno tutti un alto contenuto in CpG.

#### Rilevanza

Il recettore per SARS-CoV-2 è, come noto, ACE-2, il quale è espresso in maniera maggiore nell'apparato digerente (soprattutto nell'intestino tenue e nel duodeno) rispetto all'apparato respiratorio. Questo potrebbe spiegare il fatto che un'alta percentuale di pazienti COVID-19 presentano sintomi gastro-intestinali. L'autore ha osservato inoltre che coronavirus isolati dall'apparato digerente di dromedari e cani hanno un contenuto in CpG estremamente più basso di quelli isolati dall'apparato respiratorio. L'autore ipotizza che un progenitore di SARS-CoV-2 e di Bat-CoV-RaTG13 si possa essere evoluto nell'apparato digestivo di qualche mammifero (ad es. canidi o uomini che si sono nutriti di carne di pipistrello) e che la forte selezione abbia portato a molte mutazioni CpG → UpG portando ad una forte diminuzione di siti CpG. Questo ha permesso al virus di evadere la risposta immune mediata da ZAP e di diventare un serio patogeno per l'uomo.

Scheda redatta da:

Domenico Genovese, CN CF ISS

il 20 aprile 2020

Meredith Wadman, Jennifer Couzin-Frankel, Jocelyn Kaiser, Catherine Maticic

## How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30160-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30160-2.pdf)

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Nonostante i polmoni siano il primo target del COVID-19, la sua portata può estendersi a molti organi tra cui cuore e vasi sanguigni, reni, intestino e cervello. La malattia può attaccare quasi tutto il corpo con gravi conseguenze. L'adozione di un approccio sistemico può essere utile quando iniziamo a pensare alle terapie.

### Metodologia

Comprendere la dinamica della progressione potrebbe aiutare i medici in prima linea a curare la frazione di persone infette che si ammalano gravemente e talvolta in modo anomalo. Una tendenza pericolosa e recentemente osservata come legata alla coagulazione del sangue trasforma alcuni casi lievi in emergenze potenzialmente letali? Una risposta immunitaria troppo zelante è alla base dei casi peggiori, suggerendo che il trattamento con farmaci immunosoppressori potrebbe aiutare? Cosa spiega l'ossigeno nel sangue sorprendentemente basso che alcuni medici stanno segnalando in pazienti che non respirano ancora?

### Risultati

1. **Polmoni** Una sezione trasversale mostra cellule immunitarie che affollano un alveolo aninominato, o sacca d'aria, le cui pareti si rompono durante l'attacco del virus, diminuendo l'assorbimento di ossigeno. I pazienti tossiscono, la febbre aumenta e la respirazione diventa faticosa. 2. **Fegato** Fino a metà dei pazienti ospedalizzati ha livelli di enzimi che segnalano un fegato in difficoltà. Un sistema immunitario in overdrive e farmaci somministrati per combattere il virus possono causare il danno. 3. **Reni** Il danno renale è comune nei casi più gravi e aumenta la probabilità di morte. Il virus può attaccare direttamente i reni o l'insufficienza renale può far parte di eventi di tutto il corpo come precipitare la pressione sanguigna. 4. **Intestino** Rapporti dei pazienti e dati sulla biopsia suggeriscono che il virus può infettare il tratto gastrointestinale inferiore, che è ricco di recettori dell'enzima 2 (ACE2) che converte l'angiotensina. Circa il 20% o più dei pazienti ha la diarrea. 5. **Cervello** Alcuni pazienti COVID-19 hanno mal di testa, attacchi epilettici, confusione e infiammazione cerebrale. I medici stanno cercando di capire quali sono direttamente causati dal virus. 6. **Occhi** La congiuntivite, infiammazione della membrana che riveste la parte anteriore dell'occhio e della palpebra interna, è più comune nei pazienti più malati. 7. **Naso** Alcuni pazienti perdono l'olfatto. Gli scienziati ipotizzano che il virus possa risalire le terminazioni nervose del naso e danneggiare le cellule.

### Rilevanza

Questo lavoro pone ancora una volta l'accento che non si può concentrare tutta l'attenzione al target polmonare. Molti altri organi sono caratterizzati da una elevata concentrazione di recettori ACE2, come i reni. I pazienti con insufficienza renale hanno bisogno di attenzioni mirate.

Scheda redatta da: Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

## CT imaging of the COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.006>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro Case report

### Obiettivo

Individuare caratteristiche comuni nelle immagini CT di casi clinici positivi al COVID-19.

Periodo considerato: gennaio-febbraio 2020, Area geografica: Cina

### Metodologia

Lo studio presenta i risultati della CT toracica di cinque pazienti con COVID-19.

### Risultati

Quattro dei cinque pazienti sono stati nell'area epidemica, mentre un caso viveva nello stesso edificio di un paziente COVID-19 positivo e nel quale è presente un ascensore condiviso. Si suggerisce che il COVID-19 sia altamente contagioso e che, oltre alle vie di trasmissione già note, ci sia anche la condivisione dell'ascensore. In un caso, il test RT-PCR era positivo ma la TC toracica era normale. Sono stati segnalati anche casi di test RT-PCR negativi ma positivi alla CT. Pertanto, una combinazione di tampone e scansione CT può essere utile per le persone con sospetto clinico di COVID-19 per ridurre gli errori di diagnosi. In quattro casi su cinque, l'opacità di vetro smerigliato (GGO) è stata la principale dimostrazione radiologica distribuita nell'area periferica o sub-pleurica, sia polmonare unilaterale che bilaterale, come riportato anche in precedenti studi. In un caso, c'era solo una GGO sub-pleurica, che coinvolgeva un segmento di un lobo del polmone, indicando che la malattia era nella sua fase iniziale. In due casi, c'erano GGO, consolidamento e filamento fibroso allo stesso tempo, che può indicare che l'infezione si è aggravata rapidamente e che la malattia era nella sua fase progressiva. In un altro caso è stato possibile vedere il segno dell'alone invertito, un'ombra a bassa densità al centro, circondata da un anello GGO ad alta densità. Il valore diagnostico di questo segno nel COVID-19, non riportato negli altri casi, deve essere studiato in un numero maggiore di casi. Nelle CT di tutti questi cinque pazienti, invece, erano assenti la cavitazione polmonare, i noduli polmonari discreti, i versamenti pleurici e la linfadenopatia.

### Rilevanza

Il lavoro si innesta sulla scia dei lavori usciti finora sulle caratteristiche delle immagini CT nei pazienti COVID-19. Tranne un caso con normale aspetto polmonare, tutti gli altri quattro casi presentano caratteristiche comuni nelle immagini CT, tra cui la GGO, il consolidamento e il segno dell'alone invertito, con distribuzione delle lesioni principalmente nella parte periferica del polmone.

Scheda redatta da: Alessandra Palma, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020



Bikdeli B. et al., *Journal of the American College of Cardiology* April 2020

## **COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up**

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30160-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30160-2.pdf)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Riassumere le conoscenze sulle complicanze tromboemboliche della COVID-19 e fornire raccomandazioni sulla loro prevenzione/cura.

### **Metodologia**

Si tratta di un documento redatto da un ampio gruppo di clinici e ricercatori che riassume la patogenesi, l'epidemiologia, il trattamento e i risultati al momento disponibili sulla complicanza tromboembolica (VTE) nella COVID-19 e sulla gestione di pazienti con malattia tromboembolica non contagiate.

### **Risultati**

La rassegna prende in esame 1) quali sono i parametri ematochimici sono da considerare per evidenziare un rischio VTE (D-dimero, trombocitopenia, PT, TT, aPTT); 2) i farmaci proposti per un possibile utilizzo nella COVID-19 che presentano un aumentato rischio tromboembolico (bevacizumab) o quelli che invece lo contrastano (fingolimod e idrossiclorochina); 3) la possibile interazione tra antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti con i farmaci attualmente in studio per l'infezione (lopinavir/retonavir, remdesivir, tocilizumab); 4) l'opportunità di una profilassi anti VTE con eparina a basso peso molecolare per i pazienti ospedalizzati costretti a letto e a quale dosaggio; 5) i fattori che contribuiscono ulteriormente al rischio di VTE (immobilità, stato infiammatorio sistemico, ventilazione meccanica cateterismo venoso centrale); 6) quali terapie intraprendere in caso di comorbidità quali disfunzione renale o epatica, trombocitopenia, patologie del tratto gastrointestinale; 7) in quali casi ricorrere all'uso di terapie avanzate, quali il cateterismo a filtro della vena cava; 8) la terapia per la sindrome coronarica acuta; 9) come diagnosticare una DIC, trattarla e prevenirne gli eventi emorragici; 10) le procedure per minimizzare il rischio di contaminazione del personale sanitario; 11) le raccomandazioni ai medici di famiglia sull'opportunità di controllare i pazienti sani a casa che, limitando l'attività fisica, si trovano a rischio di VTE.

### **Rilevanza**

La review fornisce un'ampia rassegna sui meccanismi alla base del rischio tromboembolico nella COVID-19 e utili raccomandazioni per la loro prevenzione e trattamento.

Scheda redatta da: Fiorella Malchiodi Albedi, FARVA ISS

il 26 aprile 2020

## **Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32318865>

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01292-3>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Nel corso di COVID-19 si possono manifestare gravi danni cardiaci che si manifestano con la presenza di elevati livelli di troponina (19% su 416 pazienti ospedalizzati per COVID-19) associati a rare miocarditi fulminanti e più frequente insufficienza cardiaca. La presenza di danno cardiaco è associato ad un aumento della mortalità per malattia. Per questi motivi è importante cercare di individuare i meccanismi patogenetici alla base del danno cardiaco.

### **Metodologia**

Gli AA, dopo una disamina dell'infezione da SARS-CoV-2 comprendente la descrizione del virus ed il suo meccanismo di infezione attraverso il recettore ACE2 ed il ruolo della risposta immune, analizzano i potenziali meccanismi di danno cardiaco associati a COVID-19.

### **Risultati**

Le ipotesi riguardanti i meccanismi alla base del danno cardiaco comprendono:

1. Danno cardiaco diretto da ingresso del virus nei cardiomiociti attraverso il recettore ACE2; danno cardiaco ipossico conseguente al danno vascolare endoteliale ACE2 -mediato associato a fenomeni trombotici del macro e micro-circolo e alla possibile presenza di disturbi della coagulazione e coagulazione intravasale disseminata.
2. Danno cardiaco facente parte del danno multiorgano associato all'iperreattività immunitaria producendo il fenomeno della tempesta citochinica. Questo fenomeno è caratterizzato, a seguito del richiamo di citochine infiammatorie a livello del danno polmonare, da una eccessiva produzione di citochine infiammatorie prevalentemente indotte dai monociti/macrofagi con aumento delle citochine circolanti (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2, IFN- $\gamma$ , GCSF, MCP-1, MIP-1- $\alpha$  etc) con danno diffuso ad altri organi attraverso meccanismi includenti il danno endoteliale ed il danno diretto da parte delle citochine sui cardiomiociti (ps: TNF- $\alpha$ -mediato).

### **Rilevanza**

La rassegna è estremamente chiara e permette un rapido aggiornamento sui meccanismi patogenetici operanti in corso di COVID-19, responsabili dei danni extrapolmonari. Lo studio della risposta immunitaria in questi pazienti permette di ottimizzare la terapia antivirale, attuata nella prima fase dell'infezione, con l'associazione di agenti immunomodulanti che contrastino la più tardiva infiammazione sistemica.

Scheda redatta da:

Monica Boirivant, FARVA ISS

il 27 aprile 2020

Giamarellos-Bourboulis EJ; Netea MG et al *Cell host & microbe* 27;1-9;

## **Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients With Severe Respiratory Failure**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320677>

DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009 - 32320677

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Il decorso clinico della polmonite causata da SARS-CoV-2 è piuttosto peculiare ed è caratterizzato da un rapido deterioramento delle condizioni cliniche dei pazienti, anche se ricoverati in uno stato clinico relativamente buono, 7-8 giorni dalla comparsa dei primi sintomi. Alla luce di questa osservazione, l'obiettivo di questo lavoro è stato quello di caratterizzare le disfunzioni immunologiche in pazienti COVID-19 ipotizzando che la malattia sia determinata da un profilo di alterazioni immunologiche uniche dell'infezione da SARS-CoV-2, non riscontrabili in altre patologie infettive dell'apparato respiratorio quali la polmonite batterica o da virus influenzale.

### **Metodologia**

Lo studio è stato condotto su 54 pazienti COVID-19, 28 dei quali affetti da insufficienza respiratoria grave. La caratterizzazione immunologica dei pazienti con SARS-CoV-2 è stata fatta utilizzando gli strumenti suggeriti per la sepsi quali i livelli serici di ferritina come misura dell'attivazione macrofagica, l'espressione degli antigeni di istocompatibilità DR sui monociti come indice di disregolazione immunologica, i livelli di fattori solubili che svolgono un ruolo importante nella risposta infiammatoria e nella regolazione della risposta immune quali l'interleuchina (IL)-1 $\beta$ , l'IL-6, l'IL-17A, il fattore di necrosi dei tumori (TNF)- $\alpha$ , e l'interferone gamma. I valori di questi parametri sono stati confrontati con quelli osservati in pazienti affetti da polmonite batterica o da virus influenzale.

### **Risultati**

I risultati di questo studio rivelano che i pazienti COVID-19 con insufficienza respiratoria grave mostrano iperattivazione della risposta infiammatoria con iper-produzione di fattori proinfiammatori e alterazioni immunologiche caratterizzate da una bassa espressione di antigeni di istocompatibilità DR, una diminuita frequenza di linfociti T CD4+, linfociti B CD19+ e delle cellule killer (natural killer, NK). Inoltre questi pazienti presentano dei livelli molto alti di IL-6 e TNF- $\alpha$  che non si riscontrano invece in pazienti con polmonite batterica o da virus influenzale. Il lavoro mette in evidenza che almeno alcune delle disfunzioni osservate nei pazienti COVID-19 con insufficienza respiratoria grave dipendono dall'IL-6 e possono essere revertite in vitro dal trattamento con Tocilizumab, un farmaco off-label per il COVID-19, ma da tempo utilizzato nell'artrite reumatoide, in grado di neutralizzare l'IL-6. In linea con questa osservazione, è stato osservato che il trattamento con Tocilizumab di pazienti COVID-19 si associa ad un aumento dei linfociti circolanti.

### **Rilevanza**

I risultati ottenuti in questo studio forniscono informazioni importanti sui meccanismi immunopatologici associati all'infezione da SARS-CoV-2. L'identificazione di profili immunologici caratteristici dei pazienti COVID-19 con insufficienza respiratoria grave e di effetti correlati con l'iper-produzione di IL-6 forniscono una valida motivazione agli studi clinici in corso, mirati a valutare l'efficacia di farmaci in grado di attenuare l'infiammazione.

Scheda redatta da:

Sandra Gessani, MEGE ISS

il 25 aprile 2020

## **Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model**

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abb7314>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Scopo del lavoro è stato quello di comparare la patogenesi di COVID-19 e MERS in cynomologous macaques (o *Macaca fascicularis*). Ulteriori studi comparativi sono stati fatti utilizzando dati storici per SARS-CoV.

### **Metodologia**

Per lo studio della patogenesi di SARS-CoV-2 sono stati utilizzati due gruppi di 4 animali che includevano ognuno 2 animali giovani e 2 più anziani. A seguito dell'infezione (intra-tracheale e intranasale) sono stati prelevati dagli animali anestetizzati campioni di sangue, swabs dalla mucosa nasale, gola e rettale in giorni prestabiliti p.i. Un primo gruppo di animali è stato sacrificato al giorno 4 p.i. ed il secondo al giorno 21 p.i. Per quanto riguarda MERS-CoV, gli animali inoculati sempre per via intra-tracheale ed intranasale erano divisi in 3 gruppi, 2 da 4 animali ed uno da 2. Prelievi di sangue e swabs dalle mucose sono stati effettuati in modo analogo ai gruppi SARS-CoV-2. In questo secondo caso i sacrifici dei gruppi da 4 animali sono stati effettuati al giorno 1 e 4 p.i. e quello costituito da 2 soggetti al giorno 21 p.i. In seguito al sacrificio sono stati prelevati campioni di tessuti da vari distretti. I campioni prelevati sono stati sottoposti ad analisi sierologiche, virologiche, patologiche e di immunostochimica. Sono stati inoltre effettuati swabs di carattere ambientale all'interno delle gabbie per valutare lo shedding virale.

### **Risultati**

L'infezione con SARS-CoV-2 è risultata produttiva in assenza di rilevanti segni clinici. Non è stata rilevata correlazione tra l'andamento della malattia e l'età, salvo uno shedding virale più prolungato nei tratti respiratori alti degli animali anziani. In modo simile a quanto osservato nei pazienti sintomatici, lo shedding di SARS-CoV-2 raggiunge un picco precoce nel modello animale asintomatico. Differentemente da SARS-CoV e MERS-CoV, il consistente e prevalente tropismo virale di SARS-CoV-2 per la mucosa nasale supporta l'alta efficienza di trasmissione respiratoria verificata anche nei pazienti. Tuttavia l'RNA di SARS-CoV-2 è stato rilevato anche nella mucosa intestinale. A livello dell'epitelio polmonare è stata evidenziata localizzazione del virus specificamente in corrispondenza di aree di danno alveolare diffuso (DAD) che insieme a necrosi dell'epitelio bronchiolare, edema alveolare, formazioni ialine, accumulo di cellule infiammatorie e formazione di sincizi a livello delle lesioni polmonari indicano corrispondenza con i segni patologici evidenziati nei pazienti. Differentemente da MERS-CoV, SARS-CoV-2 E SARS-CoV sono in grado di infettare pneumociti sia di tipo II che di tipo I a giustificazione delle formazioni ialine di membrana tipiche soprattutto di COVID-19 e SARS.

### **Rilevanza**

Questo studio oltre a fornire importanti risultati rispetto alla patogenesi di COVID-19, indica anche che questo modello preclinico è valido ed utilizzabile per la valutazione di strategie terapeutiche e preventive contro l'infezione da SARS-CoV-2 da trasferirsi poi nell'uomo.

Scheda redatta da:

Elena Toschi, CORI ISS

il 23 aprile 2020

Catriona Nguyen-Robertson, Ashraful Haque, Justine Mintern & Anne C La Flamme, *Immunology & Cell Biology* 2020; 98: 247–250.

### How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imcb.12336>

DOI: 10.1111/imcb.12336

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Questo editoriale, attraverso una breve ma attenta selezione bibliografica, schematizza i meccanismi chiave delle difese immunitarie innate e adattive messe in atto dal nostro organismo per contrastare diversi virus respiratori. Le dinamiche immunologiche che si stabiliscono nel corso delle infezioni virali potrebbero simulare le modalità di azione del SARS-CoV-2 e quindi fornire indicazioni utili a chiarire l'immunità verso questo nuovo virus. La speranza è che questi modelli di risposta suggeriscano interventi mirati a prevenire le complicanze gravi e potenzialmente letali in corso di COVID-19, quindi indirizzare verso l'applicazione di misure di prevenzione e cura.

#### Metodologia

L'editoriale presenta una selezione di review e articoli che spiegano i meccanismi di difesa immune, innata e adattiva, che giocano un ruolo chiave nel contenimento di alcuni virus respiratori. Per i dettagli dei meccanismi l'editore rimanda alla lettura delle pubblicazioni scelte come le più pertinenti e rappresentative.

#### Risultati

Una risposta nei confronti dei virus è efficace quando coinvolge l'immunità innata e quella adattiva: la prima agisce rapidamente allo scopo di contenere la carica virale, la seconda è innescata in modo specifico. L'editore presenta un *excursus* di pubblicazioni rilevanti per menzionare esempi di risposte immuni efficaci in corso di infezioni virali respiratorie. Tra questi esempi troviamo: i macrofagi residenti nei polmoni, vere e proprie sentinelle del sistema immune innato, responsabili della produzione di citochine proinfiammatorie e della stimolazione della risposta anticorpale; le cellule Natural Killer (NK) in grado di rilasciare citochine e indurre la morte programmata (apoptosi) nelle cellule infettate. Viene evidenziato anche il ruolo chiave delle cellule T associate alla mucosa (MAIT) in grado di fungere da ponte tra sistema immune innato e adattivo: la loro stimolazione ad opera di citochine infiammatorie le porta a rilasciare IFN-gamma e granzimi, antivirali per eccellenza. Viene enfatizzato il contributo anticorpale nello stabilire l'immunità protettiva sia attraverso la citotossicità anticorpo-dipendente che la fagocitosi anticorpo-dipendente. Si suggerisce poi l'utilizzo della molecola Pam2Cys, agonista del Toll-like receptor 2 (TLR-2), come un possibile adiuvante per un vaccino contro SARS-CoV-2, sulla base della sua ben documentata capacità di richiamare cellule immunitarie e potenziare il flusso di citochine infiammatorie. Al contrario, viene riportato uno studio da cui emerge l'inopportunità dell'utilizzo dei geni di latenza virale per generare vaccini sicuri ed efficaci.

#### Rilevanza

Nonostante la diffusione rapida e continua di informazioni e aggiornamenti in *real time* riguardo la pandemia causata dal SARS-CoV-2 molti quesiti chiave, circa i meccanismi immunopatologici, sono ancora irrisolti. Ad oggi è stato molto difficile prevedere la dinamica dell'infezione da CoV-2 e mettere in atto misure di contenimento e prevenzione efficaci. Questa raccolta di pubblicazioni fornisce indizi per delucidare i meccanismi immunitari che si potrebbero innescare nel corso di una infezione con SARS-CoV-2 così da riuscire a prevenire i risvolti letali del COVID-19.

Scheda redatta da:

Nunzia Sanarico, CN CF ISS

il 25 aprile 2020

## COVID-19-Associated Acute Disseminated Encephalomyelitis – A Case Report

<https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20068148>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Viene riportato il primo caso di ADEM, conosciuta anche come encefalomielite acuta disseminata, in una donna positiva al COVID-19. La descrizione clinica del caso ha come obiettivo quello di illustrare i possibili approcci terapeutici in casi atipici in cui, ai sintomi classici dell'infezione, si aggiungono complicanze neurologiche.

### Metodologia

All'arrivo in ospedale sulla paziente viene eseguito un tampone nasofaringeo, misurazione della temperatura corporea, il test rapido per lo streptococco, l'auscultazione polmonare, analisi del sangue e del CSF, radiografia al torace, TC, puntura lombare, colture batteriche, screening tramite PCR di diversi patogeni virali inclusi Human Herpes virus 1 e 2, Herpes Zoster ed Human Herpes virus 6, elettroencefalogramma e il test di diagnosi di SARS-CoV-2, effettuato due giorni dopo il ricovero. Il trattamento terapeutico si è basato su Idrossiclorochina, Ceftriaxone, ed immunoglobuline.

### Risultati

La paziente si presenta al ricovero con disfagia, disartria e mialgia. Viene prescritto per la mialgia l'azitromicina. Un parente di questa, recentemente tornato da un viaggio, aveva già presentato sintomi di mialgia lievi. La paziente in seguito ai diversi test effettuati risulta negativa allo streptococco, a patogeni virali e batterici, con linfopenia, con analisi del CSF nella norma e positiva al SARS-CoV-2. La radiografia al torace mostra consolidamento a margini irregolari del polmone inferiore destro, la risonanza magnetica aree estese e irregolari di elevata captazione del segnale che coinvolgono la sostanza bianca frontoparietale bilaterale, il talamo, i lobi temporali anteriori, i gangli della base e le capsule esterne. Il quadro clinico è compatibile con la diagnosi di ADEM. Dopo 5 giorni con il trattamento terapeutico proposto, la paziente mostra un netto miglioramento dal punto di vista respiratorio, nella disartria e disfagia e nel controllo delle secrezioni.

### Rilevanza

Un caso di ADEM si era già visto associato al virus della MERS e al coronavirus OC43 e il caso descritto è una presentazione atipica del nuovo coronavirus in una giovane paziente ed è illustrativo dei possibili approcci per esplorare le differenti eziologie.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 27 aprile 2020

## The Potential Danger of Suboptimal Antibody Responses in COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Notizie e opinioni

### Obiettivo

SARS-CoV-2 e SARS-CoV condividono il 79,6% del loro genoma, usano lo stesso recettore di ingresso ACE2 e causano sindromi respiratorie simili. Date queste somiglianze gli autori sostengono che gli studi effettuati sui vaccini per il SARS-CoV possono guidare lo sviluppo di un vaccino per il SARS-CoV-2 onde evitare meccanismi immunitari dannosi provocati da anticorpi di bassa qualità che potrebbero essere prodotti durante la risposta immunitaria e/o vaccinale, uno di questi è "Antibody-dependent enhancement" (ADE). L'ADE dovrebbe essere preso in piena considerazione nella valutazione della sicurezza dei vaccini emergenti per SARS-CoV-2. Infine sottolineano l'importanza degli anticorpi monoclonali che, a differenza degli anticorpi indotti dal vaccino, possono essere progettati con precisione molecolare e potrebbero essere utilizzati per contrastare questo virus.

### Metodologia

Gli autori analizzano gli studi su alcuni vaccini sviluppati per il SARS-CoV in modelli murini e in primati ed evidenziano i risultati relativi a vie di somministrazione, specificità, concentrazione, affinità e isotipo anticorpale associandoli ad un tipo di risposta anticorpale neutralizzante o dannosa (con ADE e/o infiammazione acuta). Gli anticorpi neutralizzanti sono quelli che impediscono al virus di agganciarsi al recettore ACE2 che consente l'ingresso nella cellula ospite, inoltre possono interagire con altri componenti immunitari facilitando l'eliminazione del virus patogeno. Nell'ADE gli anticorpi di bassa qualità, quantità e non neutralizzanti si legano alle particelle virali, e ai recettori per gli Fc anticorpali (FcR) espressi da monociti o macrofagi, facilitando l'ingresso del virus nella cellula. Si tratta dunque di un processo indipendente dal recettore ACE2.

### Risultati

- Gli anticorpi specifici per la porzione di proteina S virale (RBD) direttamente coinvolta nel legame con ACE2 sono protettivi nei primati, mentre gli anticorpi specifici per altre regioni di S possono indurre ADE e favorire infiammazione e danno tissutale, così come osservato anche con anticorpi anti N.
- Dati in vitro suggeriscono che ADE si verifica quando l'anticorpo è presente a bassa concentrazione e affinità e si affievolisce a concentrazione o affinità più elevate.
- L'espressione di particolari FcR che legano alcune sottoclassi di IgG sono associati a ADE o a sintomi più gravi.
- Un vaccino SARS-CoV attenuato vivo ha indotto risposte immunitarie protettive in topi anziani rispetto ad altri vaccini.
- La somministrazione intranasale di un vaccino adenovirale che codifica RBD ha indotto titoli significativamente più elevati di IgA nella mucosa polmonare con riduzione della patologia polmonare rispetto alla via intramuscolare.

### Rilevanza

Sebbene la review si basi principalmente su studi sul SARS-CoV, l'elevata somiglianza tra i due virus e le recenti osservazioni relative alle risposte anticorpali di pazienti con COVID-19 ne rendono le conclusioni rilevanti ai fini della valutazione di nuovi vaccini e anticorpi terapeutici per SARS-CoV-2. A supporto del contributo dell'ADE ad una risposta dannosa per l'ospite durante l'infezione virale, vi è ad esempio l'associazione di titoli più elevati di IgM e IgG anti-N e anti-S in pazienti con COVID-19 con una sintomatologia più importante e con età avanzata e la presenza di anticorpi neutralizzanti misurabili e persistenti nel 70% dei pazienti con sintomatologia più lieve. Poiché i vaccini per SARS-CoV-2 vengono attualmente sviluppati ad una velocità senza precedenti, e sono già in fase di sperimentazione clinica, un'attenta valutazione di questo aspetto non deve essere trascurata.

Scheda redatta da: Michela Flego, Alessandra Mallano, CN SG ISS

il 26 aprile 2020

Denis Doyen, et al., www.thelancet.com April 23, 2020

## **Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes, 2020**

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30912-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30912-0)

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Descrivere i riscontri clinici e strumentali in corso di miocardite da COVID-19

Periodo: aprile 2020, Area geografica: Italia

### **Metodologia**

Descrizione di un caso clinico riferito ad un paziente di 69 anni. Anamnesi positiva per ipertensione sotto controllo farmacologico, e vomito e diarrea nei gg. precedenti. Ricoverato per sindrome respiratoria acuta in terapia intensiva. Al momento del ricovero, febbre +39 °C, tosse, forte dispnea; pCO<sub>2</sub> 45,3 mm Hg, pO<sub>2</sub> 146 mm Hg, e saturazione O<sub>2</sub> periferica a 98,2%.

### **Risultati**

Tampone positivo a RT-PCR per COVID-19, negativo per altri virus e batteri respiratori. Quadro polmonare a vetro smerigliato in Tomografia Computerizzata. ECG con ipertrofia ventricolo sin (probabilmente pregressa) e diffuse onde T invertite, che nei precedenti ECG erano limitate alla sola parte anteriore. Troponina cardiaca salita fino a 9002 ng/L (normale <40). Terapia anticoagulante iniziata per sospetto di infarto miocardico senza sopraslivellamento-ST; Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) >140. RNM al gadolinio restituiva quadri di evidenziazione subepicardici all'apice e al setto inferolaterale, tipici di miocardite. Una volta escluse altre cause virali, il paziente è stato trattato con idrocortisone per 9 gg. a partire dal gg. 11 di ricovero, per ridurre la flogosi del miocardio. Dimesso dalla terapia intensiva dopo tre settimane.

### **Rilevanza**

Nel corso di infezioni COVID-19 le miocarditi risultano essere associate alla polmonite interstiziale nel circa il 20% dei casi, con il 50% di tasso di sopravvivenza. L'articolo fornisce preziose informazioni per la gestione di tali quadri clinici in corso di COVID-19 e suggerisce il dosaggio di routine della troponina e il controllo ECG dinamico. Articolo con contenuti multimediali – video.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidenza ISS il 24 aprile 2020



Bo XU, Cun-yu FAN, An-lu WANG, Yi-long ZOU, Yi-han YU, Cong HE, Wen-guang XIA, Ji-xian ZHANG, Qing MIAO. *Journal of Infection*, Aprile 2020

## Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32315725>

DOI: 1016/j.jinf.2020.04.012

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Un'appropriate risposta immune specifica, orchestrata da linfociti T e B, rappresenta un fattore essenziale per la difesa dalle infezioni virali. Precedenti studi su pazienti affetti da SARS avevano evidenziato significative variazioni nel numero di sottopopolazioni di linfociti T circolanti. Allo scopo di capire l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sul numero di linfociti T e B circolanti e cellule natural killer (NK), e se tale analisi potesse essere predittiva del rischio di morte, gli autori di questo articolo conducono uno studio osservazionale e retrospettivo su un campione di pazienti ospedalizzati per COVID-19 in Wuhan (Cina) e categorizzati in base alla gravità di malattia.

### Metodologia

Lo studio retrospettivo e osservazionale è condotto su un campione di 187 pazienti (età media: 62 anni) ospedalizzati per COVID-19, dal 26 dicembre 2019 al 1 marzo 2020, in Wuhan, Cina. Il campione è stato suddiviso in tre categorie in base alla gravità di malattia: mild (moderata, 42,8% dei pazienti), severa (24,1%), critica (33,1%). Positività al SARS-CoV-2 è stata valutata per qPCR di tamponi buccali. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tomografia computerizzata (TC) del torace. Analisi dei parametri ematici includevano: profilo di coagulazione, conta leucocitaria, test biochimici del siero (tra cui marker di funzione renale ed epatica, elettroliti, creatin kinase), enzimi del miocardio, citochine infiammatorie (IL-6, IL1b, IL-10), amiloide A (SAA) e proteina C-reattiva (CRP). Quantificazione di linfociti T totali (CD3<sup>+</sup>) e sottopopolazioni di linfociti T (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> e CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), linfociti B (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>), cellule NK (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) è stata effettuata per citometria a flusso.

### Risultati

All'inizio di marzo 117 pazienti risultavano dimessi, 28 i morti e 42 in trattamento. Tutti i pazienti venivano trattati con antivirali e interferon e l'82,4% con antibiotici. Al momento dell'ospedalizzazione tutti i soggetti mostravano: i) riduzione dei linfociti T e B e di cellule NK; ii) aumento di SAA e CRP e citochine (IL-6, IL-10, IL-1b). Tali parametri variavano in base alla gravità della malattia; il livello minore di linfociti T e B e NK si riscontrava nei soggetti in fase severa (circa la metà rispetto al gruppo mild) e critica (circa un terzo). L'analisi statistica dei parametri immunologici produce i seguenti valori-soglia potenzialmente predittivi del rischio di morte: 559 (per  $\mu$ l) (linfociti totali), 235 (linfociti T CD3<sup>+</sup>), 104 (CD4<sup>+</sup>), 85 (CD8<sup>+</sup>), 82 (linfociti B). Non è stata valutata l'associazione tra rischio di morte e altri fattori quali età e genere a causa della limitata numerosità del campione.

### Rilevanza

La rilevanza del lavoro risiede sia nel risultato di fornire una descrizione quantitativa delle variazioni di popolazioni del sistema immunitario coinvolte nella risposta antivirale (linfociti T, B e cellule NK) in pazienti affetti da COVID-19, sia nel tentativo di trovare dei valori-soglia, per ognuna di quelle popolazioni, predittivi del rischio di morte. Gli autori riportano una significativa diminuzione dei livelli circolanti di linfociti T, linfociti B ed NK, associata alla gravità della malattia (moderata, severa, critica) ed un corrispondente aumento dei fattori infiammatori (SAA, CRP, IL-6, IL-1b, IL-10). L'analisi statistica (regressione lineare e curva ROC) dei dati ottenuti produce dei valori di *cut-off* al di sotto dei quali il rischio di morte aumenta significativamente: 559 (per  $\mu$ l) (linfociti totali), 235 (linfociti T CD3<sup>+</sup>), 104 (CD4<sup>+</sup>), 85 (CD8<sup>+</sup>), 82 (linfociti B).

Scheda redatta da: Roberto Lande, FARVA ISS

il 25 aprile 2020

## Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019–2020

<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323177>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Riassumere i dati relativi ad una possibile compromissione del sistema nervoso centrale e periferico nel corso della pandemia di COVID-10.

### Metodologia

Sono presi in rassegna i report in cui sono stati descritti sintomi di tipo neurologico.

### Risultati

Tra le manifestazioni neurologiche più importanti, va considerata la malattia cerebrovascolare acuta, che ha colpito un considerevole numero di pazienti anziani. Si segnala che la frequente presenza di alti livelli di D-dimero nei pazienti è rivelatore di uno stato di ipercoagulabilità. Va considerata inoltre la possibilità dello sviluppo di una encefalite o meningoencefalite, data la presenza di ACE2, il recettore per il SARS-CoV-2, nelle cellule neuronali e gliali. In un primo caso di encefalite descritto, però, non si è potuto escludere che i sintomi non fossero dovuti ad una superinfezione con altro agente patogeno. Sono stati descritti sintomi a carico del sistema nervoso periferico, quali alterazioni del gusto e dell'olfatto. Sono infine riportati sintomi quali cefalea e astenia. I dolori muscolari con presenza in circolo di valori elevati di enzimi muscolari possono essere segni del danno muscolare causato dal virus.

### Rilevanza

Dal che ACE2 è espresso nelle cellule neuronali e gliali, la COVID-19 può causare sintomi neurologici, di cui il clinico deve essere consapevole.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, FARVA ISS

il 26 aprile 2020

Neurath MF. *Gut* 2020; 0:1–8.

### **Covid-19 and Immunomodulation in IBD**

<https://gut.bmj.com/content/early/2020/04/16/gutjnl-2020-321269>

DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321269

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Rispondere alle seguenti domande:

1. Quali sono le evidenze per una malattia intestinale COVID-19
2. Nei pazienti con IBD il rischio di contrarre COVID-19 è diverso rispetto alla popolazione generale?
3. Qual è l'effetto dei corticosteroidi e dei farmaci immunosoppressori come il metrotrexate e l'azatioprina su COVID-19?
4. Qual è l'effetto delle terapie biologiche su COVID-19?

### **Metodologia**

Analisi della letteratura corrente riguardante gli aspetti clinici, biologici ed immunologici della infezione da SARS-CoV-2 ed analisi dei corrispondenti aspetti in IBD.

### **Risultati**

- ACE2, il recettore per l'ingresso del virus nelle cellule, è largamente espresso sull'epitelio intestinale. 11-30% dei pazienti con COVID-19 mostrano sintomi intestinali (diarrea, nausea e vomito), senza segni endoscopici di infiammazione, ma con presenza microscopica di aumentato numero di plasmacellule e linfociti. Presenza di RNA per SARS-CoV-2 nelle feci che può persistere anche dopo la negativizzazione del tampone. Possibile contagio oro-fecale da dimostrare.
- L'espressione intestinale di ACE2 e della proteasi che facilita l'ingresso del virus è aumentata nelle IBD con possibile aumento del rischio di infezione. Tuttavia è aumentata anche la concentrazione ACE2 solubile che potrebbe "sequestrare" il virus in circolo con ridotta infezione cellulare. Esiste un solo report che una riduzione del rischio di infezione nei pazienti con IBD.
- Il potenziale effetto dei farmaci comunemente in uso nei pazienti IBD su COVID-19 analizzato in base al loro meccanismo d'azione risulta essere: controverso per i corticosteroidi, potenzialmente dannoso per azatioprina e tofacitinib; potenzialmente protettivo per gli anti TNF- $\alpha$ , non interferente per vedolizumab e probabilmente utile per ustekinumab.

### **Rilevanza**

Lo studio è rilevante perché fornisce una visione integrata degli aspetti riguardanti la fisiopatologia dei recettori, la risposta immunitaria locale e generale in corso di COVID-19 e pone l'accento sulle loro variazioni riscontrabili nei pazienti con IBD. Questa trattazione fa da presupposto ad alcune raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con IBD nel corso di questa fase di pandemia consultabili in *Mao R et al. Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30076-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30076-5).

Scheda redatta da: Monica Boirivant, FARVA ISS

il 23 aprile 2020

Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, Guo Y, Zhang S, Wang Y, Yuan J, Zhao C, Zhang J, Jia Q, Zuo X, Li J, Wang L, Cao Q, Jia E. *Clin Transl Sci.* 2020 Apr 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32315487

### **Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases with COVID-19**

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.12805>

DOI: 10.1111/cts.12805

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Fenomeni autoimmuni sono state trovati nell'infezione SARS-CoV. Pertanto, in considerazione dell'alta somiglianza genetica tra SARS-CoV-2 e SARS-CoV, in questo studio gli autori presentano le caratteristiche cliniche, autoimmuni e laboratoristiche di pazienti con infezione da SARS-CoV-2 a diverso stadio.

#### **Metodologia**

21 pazienti (13 maschi e otto femmine) con polmonite da COVID-19 confermata in laboratorio, di cui 8 (38,1%) casi gravi e 13 (61,9%) casi critici sono analizzati retrospettivamente per quanto riguarda i dati clinici e laboratoristici (emocromo, profili di infiammazione, di coagulazione e immunitari insieme con l'analisi degli autoanticorpi).

#### **Risultati**

I sintomi dominanti erano tosse (90,5%) e febbre (81,0%). Le caratteristiche più comuni sulla TC toracica erano l'opacità a vetro smerigliato (100%) e l'opacità bilaterale a chiazze (76,2%). I risultati più comuni sulle analisi di laboratorio sono stati: linfocitopenia (85,7%), livelli elevati di proteina C reattiva (94,7%) e interleuchina-6 (89,5%). La prevalenza di anticorpi anti-52 kDa SSA / Ro, anticorpi anti-60 kDa SSA / Ro e l'anticorpi antinucleo era rispettivamente del 20%, 25% e 50%.

#### **Rilevanza**

Il presente studio suggerisce la presenza di fenomeni autoimmuni in soggetti COVID-19. Tuttavia il presente studio ha diversi limiti. La dimensione del campione era troppo piccola e i dati clinici e di laboratorio riportati si riferiscono solo a 21 casi gravi e critici con COVID-19. Sarà necessario un campione più grandi e uno studio multicentrico per verificare le conclusioni presentate.

Scheda redatta da: Elena Ortona, MEGE ISS

il 24 aprile 2020

## Down regulated gene expression spectrum and *immune responses change* during the disease progression in COVID-19 patients

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa462>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Il coronavirus SARS-CoV2 (COVID-19) è causa della sindrome respiratoria acuta. Durante l'infezione virale le cellule secernono una grande quantità di chemochine e citochine che possono causare lesioni polmonari e altre complicazioni. Sono disponibili informazioni limitate circa lo stato immunitario di pazienti COVID-19, in particolare restano da chiarire i cambiamenti dell'espressione genica immuno-correlata nei differenti stadi clinici. Questo lavoro, confrontando i livelli di citochine, la proporzione di cellule T e l'espressione genica tra i diversi stadi clinici, intende fornire informazioni per comprendere il ruolo delle risposte immunitarie nel processo patologico di COVID-19.

### Metodologia

Lo studio ha reclutato in ospedale 11 pazienti con diagnosi confermata da COVID-19 dal 31 gennaio al 7 febbraio 2020. Tutti sono stati trattati secondo le linee guida del National Health and Health Commission of China (versione 7) e divisi in due gruppi: (A) grave o molto grave (6 pazienti); (B) lieve o comune (5 pazienti). Sono stati raccolti campioni di siero e di cellule mononucleate dal sangue periferico (PBMC) al momento dell'ammissione (T1) e a 5 giorni dal trattamento (T2). Utilizzando il test Milliplex è stato analizzato il contenuto di citochine nel siero. Le PBMC sono state utilizzate per definire la composizione cellulare con citometria di massa (CyTOF) e valutare i cambiamenti dell'espressione genica tramite microfluid quantitaive PCR (qPCR). È stata eseguita l'analisi bioinformatica utilizzando i dataset Gene Ontology (GO) e Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) e quella statistica (usando i test di Mann-Whitney, Chi-Square o Fisher) per la valutazione della significatività dei dati.

### Risultati

Comparando i gruppi di pazienti gravi (A) con quelli lievi (B) è emerso che:

- 1) I parametri dell'analisi sierologica non presentano differenze significative eccetto che per un maggiore numero di neutrofili e proteina C reattiva e un più basso livello di albumina nel gruppo A.
- 2) nella valutazione delle citochine plasmatiche tra cui IL 2, IL 4, IL 6, IL 10, IL 17, TNF  $\alpha$  e IFN  $\gamma$  il livello di IL 10 era l'unico significativamente diverso comparando la gravità della malattia (più alto nel gruppo A vs gruppo B al tempo di ricovero iniziale T1) sia il progresso della malattia nel tempo (dopo 5 giorni di trattamento i livelli di IL10 si abbassano in entrambi i gruppi).
- 3) le proporzioni di cellule T risultano diminuite nei pazienti del gruppo A. Dopo il trattamento le cellule T CD4+ tornano a valori normali.
- 4) rispetto al gruppo di pazienti non-COVID è risultata una down-regolazione di mRNA (63 per il gruppo A e 37 per il gruppo B) coinvolti principalmente nella differenziazione delle cellule Th17, nelle vie di segnalazione citochine mediate, nell'attivazione delle cellule T.

Questi risultati suggeriscono che la gravità della malattia possa essere mediata da una risposta immunitaria compromessa che determina una tempesta di citochine con conseguente peggioramento dei tessuti danneggiati.

### Rilevanza

Lo studio è interessante in quanto mostra attraverso i dati di down-regolazione dei geni coinvolti nell'attivazione e differenziazione delle cellule T, i livelli di IL-10, la proporzione di cellule T, come vari la risposta immunitaria durante le fasi di progressione dell'infezione virale. Tuttavia, per ammissione stessa degli autori, presenta alcuni limiti. In primo luogo, le ridotte dimensioni del campione concentrato in un breve periodo di tempo, secondo l'analisi di un ristretto pattern di geni correlato solo alle cellule T. Pertanto in futuro si dovrebbe procedere su una coorte più ampia e a tempi differenti inclusi il periodo di dimissione e il *follow-up* ed a un ampliamento del pattern genetico. Nonostante ciò questo studio risulterà utile per comprendere i meccanismi dell'infezione virale e fornire una base per future nuove strategie terapeutiche immunitarie.

Scheda redatta da:

Carla Raggi, CN CF ISS

il 27 aprile 2020

## Obiettivo

In Cina si sono avute diverse segnalazioni di casi in cui il test molecolare di ricerca dell'RNA virale di SARS-CoV-2, eseguito su pazienti dimessi durante le loro visite di *follow-up*, ha dato nuovamente un risultato positivo. Non ci sono ancora studi che chiariscono le cause del "riemergere" dell'acido nucleico virale in questi pazienti. Lo scopo di questo studio, è stato quello di analizzare le cause che hanno portato ad una nuova positivizzazione del test molecolare, attraverso l'analisi dei dati di *follow-up* dei pazienti COVID-19 che erano stati dimessi in base ai criteri adottati (Diagnosis and Treatment Scheme of New Coronavirus Infected Pneumonia).

## Metodologia

Sono stati reclutati 13 pazienti COVID-19, risultati positivi al SARS-CoV-2 in real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), eseguita su campioni prelevati dal tratto respiratorio e successivamente dimessi in base ai criteri adottati. Tutti i casi erano in linea con i criteri di dimissione: (1) temperatura corporea normale per almeno 3 giorni, (2) risoluzione dei sintomi respiratori, (3) miglioramento sostanziale delle lesioni essudative acute osservate mediante tomografia computerizzata al torace (CT) e (4) negatività a due test molecolari eseguiti, consecutivamente a distanza di almeno 1 giorno, su campioni prelevati nel tratto respiratorio. I pazienti, durante un periodo di quarantena di quattro settimane presso la loro abitazione, sono stati monitorati in visite di *follow-up*. I dati clinici dei pazienti sono stati rilevati giornalmente e campioni di espettorato e fecali sono stati regolarmente analizzati in real-time RT-PCR.

## Risultati

I 13 pazienti arruolati, 6 maschi e 7 femmine, avevano un'età media di  $52,8 \pm 20,2$  anni. In questi pazienti il tempo trascorso dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi di COVID-19 è stato di 1-19 giorni, mentre il tempo trascorso dalla comparsa dei sintomi al raggiungimento dei criteri di dimissione è stato di 18-44 giorni, con una media di  $25 \pm 6$  giorni. Prima della dimissione, i risultati dei test molecolari eseguiti su campioni prelevati dai 13 pazienti, hanno mostrato una percentuale di positività del 100% (13/13) sui campioni di espettorato, del 40% (4/10) sui tamponi faringei, del 75% (9/12) nei tamponi nasali e del 38% (5/13) nelle feci. I test eseguiti su campioni di urine, sangue, secrezioni vaginali delle 7 donne e un campione di latte di una donna in allattamento, sono risultati tutti negativi. In seguito alla dimissione dei pazienti, durante il *follow-up*, la ricerca dell'acido nucleico virale di Sars-CoV-2 ha dato un risultato positivo in due campioni fecali provenienti da due diversi pazienti. Le feci di questi due pazienti, i cui campioni di espettorato risultavano negativi al test molecolare, hanno continuato a dare un risultato positivo al test per la ricerca dell'RNA virale per 14 e 15 giorni. Inoltre, il test molecolare eseguito sull'espettorato di 4 pazienti (diversi dai precedenti) è ritornato ad essere positivo a 5-14 giorni dalla loro dimissione.

## Rilevanza

Due pazienti sono risultati positivi alla ricerca dell'acido nucleico di SARS-CoV-2 nelle feci, fino a 15 giorni dopo la negativizzazione dei test eseguiti sui tessuti respiratori. I risultati ottenuti mostrano che, seguendo gli attuali criteri di dimissione dei pazienti COVID-19, esiste il rischio che vengano dimessi portatori asintomatici del virus. Per stabilire se effettivamente questi pazienti risultano ancora contagiosi bisognerà chiarire la relazione esistente tra trasmissione e carica virale. La carica virale andrà poi determinata prima della dimissione, al fine di stimare la possibile contagiosità del paziente. Sarà inoltre necessario, distinguere se la presenza dell'RNA virale sia dovuta o meno alla presenza di virus infettivo. Gli autori suggeriscono, che la ricerca dell'acido nucleico virale nelle feci, dovrebbe essere eseguita di routine nella diagnosi e nel *follow-up* di pazienti COVID-19, inserendola nei test da effettuare prima della dimissione. Allo stesso tempo, suggeriscono di rafforzare il *follow-up* dei pazienti dimessi, monitorando la possibile nuova insorgenza dell'RNA virale nei campioni testati.

Scheda redatta da:

Marina Monini, SANV ISS

il 24 aprile 2020

## **Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms**

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Analizzare l'obesità quale potenziale fattore di rischio per la COVID-19.

### **Metodologia**

Gli autori hanno preso in esame i dati provenienti dalla letteratura scientifica che permettono di identificare nell'obesità un fattore di rischio per un decorso grave/esito infausto nei pazienti con COVID-19.

### **Risultati**

Dal punto di vista cardiovascolare, l'obesità è causalmente associata a ipertensione, diabete, cardiopatia ischemica, ictus, fibrillazione atriale, nefropatie e scompenso cardiaco, tutte condizioni che figurano tra le comorbidità frequentemente associate nei pazienti deceduti per COVID-19. L'obesità comporta un maggiore rischio di trombosi, che assume importanza alla luce della associazione tra COVID-19 e eventi tromboembolici; ha inoltre un effetto negativo sulla funzionalità respiratoria e induce un'elevazione dello stato infiammatorio basale, con aumento di interleuchina 6 e proteina C reattiva. In termini di difese contro gli agenti patogeni, i soggetti obesi hanno minore capacità di difendersi da agenti virali, come il virus influenzale, ed è ragionevole ipotizzare che lo stesso succeda con il SARS-CoV-2.

### **Rilevanza**

Si conclude che l'obesità rappresenta un fattore di rischio per decorso grave dell'infezione COVID-19 in quanto riduce le riserve cardiorespiratorie e altera la risposta immune. Non si hanno informazioni circa una possibile diversa suscettibilità all'infezione di questi soggetti.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, FARVA ISS

il 26 aprile 2020

**COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32299202> DOI: 10.3906/sag-2004-168

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Esplorare le caratteristiche del SARS-CoV-2, la risposta immunitaria diretta contro il virus ed i meccanismi che determinano la “tempesta citochinica” causa principale della sindrome respiratoria acuta (ARDS) al fine di meglio comprendere ed ottimizzare l'utilizzo ed applicazione di immunomodulatori o immunosoppressori correntemente utilizzati per il trattamento di malattie reumatiche.

### Metodologia

Gli autori forniscono un'approfondita descrizione della struttura del SARS-CoV-2 e descrivono le omologie sia strutturali che funzionali con il SARS-CoV. I dati ottenuti finora dall'analisi retrospettiva dei livelli di citochine e chemochine in pazienti COVID-19 nelle prime fasi dell'infezione e nella fase acuta ha consentito l'identificazione dei fattori che risultano essere sensibilmente alterati. Queste osservazioni insieme ai dati sulle alterazioni delle sottopopolazioni leucocitarie riscontrate nei pazienti di Wuhan, rappresentano il razionale per la valutazione del potenziale anti-infiammatorio dei trattamenti attualmente utilizzati in reumatologia per contrastare l'eccessiva infiammazione nei casi severi di COVID-19.

### Risultati

I dati ottenuti dagli studi condotti in pazienti COVID-19 di Wuhan, relativi alle referenze 4-7 e 35-39 riportati nella rassegna, indicano che alti livelli di IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, e TNF- $\alpha$  nel plasma correlano con la severità della malattia. Tra queste citochine, la IL-6 è stata considerata quella con un valore prognostico più significativo. Inoltre, lo studio della percentuale delle diverse popolazioni linfocitarie coinvolte nella risposta adattativa indica che il numero dei linfociti T helper (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>), T citotossici (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) e T regolatori, linfociti B e cellule NK sono al di sotto dei valori normali nei pazienti che presentano una sintomatologia severa. Gli autori poi analizzano l'applicazione dei principali farmaci anti-infiammatori utilizzati nei pazienti reumatici, per il trattamento di COVID-19. Nel caso dei corticosteroidi, dati preliminari indicano l'importanza del loro utilizzo nelle fasi tardive dell'ARDS per contenere il danno tissutale a livello polmonare e sulla fibrosi interstiziale. Informazioni più chiare si avranno alla conclusione dei trials clinici disegnati ad-hoc per verificarne l'efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19. In merito all'utilizzo dell'idrossiclorochina e cloroquina, noti antivirali per i virus dell'epatite B, HIV, H1N1 e Zika, i dati riportati nelle referenze 69-72 non consentono di definire un quadro chiaro. Per tale motivo sono in corso diversi trials clinici per la valutazione della profilassi pre- e post-esposizione al SARS-CoV2 basata su queste due molecole. La somministrazione intravenosa di immunoglobuline ottenute da donatori sani è stata finora utilizzata limitatamente a causa degli elevati costi e difficoltà di approvvigionamento, per cui al momento la valutazione più dettagliata di questo trattamento nei pazienti COVID-19 è rimandata alla conclusione di diversi studi clinici registrati basati sull'utilizzo di immunoglobuline. Una categoria a parte è rappresentata dalle molecole che hanno come bersaglio le citochine pro-infiammatorie e gli effetti infiammatori ad essa associati. Tra queste troviamo gli antagonisti dell'IL-6, Tocilizumab, Sarilumab, Siltuximab, che si differenziano tra loro per proprietà farmacologiche ed effetti collaterali. In considerazione degli effetti antivirali di questa citochina, viene consigliato l'utilizzo degli antagonisti in combinazione con antivirali per ridurre il rischio di infezioni opportunistiche. Altri inibitori dei meccanismi infiammatori indotti dalle citochine hanno come bersaglio molecolare le tirosin chinasi della famiglia Jak che sono elementi chiave della trasduzione del segnale dal recettore al nucleo di diverse citochine infiammatorie. Gli inibitori baricitinib, tofacitinib e ruxolitinib sono al momento inseriti in diversi trials clinici. Analogamente, altri studi clinici stanno valutando gli effetti di inibitori di molecole che bloccano l'azione e/o sintesi dell'IL-1, TNF- $\alpha$ , GM-CSF e IL-17.

### Rilevanza

Importanza di una visione integrata di virologi, immunologi e reumatologi per il riposizionamento di farmaci utilizzati in reumatologia per fronteggiare la sintomatologia del COVID-19 in assenza di terapie antivirali efficaci. Valido aggiornamento sui trial clinici in corso, sull'utilizzo di terapie anti-infiammatorie, sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio e sull'impatto di queste terapie sulla risposta immunitaria anti-COVID19.

Scheda redatta da:

Elia Marina Coccia, DMI ISS

il 21 aprile 2020



## On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165084/>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo studio riportato in questa lettera all'editore del periodico "Clinical Immunology", ha come obiettivo l'identificazione di "determinanti" antigenici nelle proteine del virus SARS-CoV-2 e nel coronavirus di controllo HCoV-229E, che potrebbero essere identici a determinanti di proteine endogene ("self"). La presenza di eventuali regioni con sequenza in comune tra le proteine dei virus respiratori quali il SARS-CoV-2 e le proteine espresse nel polmone umano, potrebbe infatti indurre una cross-reattività anticorpale e generare una risposta autoreattiva nel polmone, esacerbando la patologia respiratoria.

### Metodologia

È un approccio *in silico* (cioè basato su algoritmi che confrontano le sequenze delle proteine o di parti di proteine) che identifica tra le proteine del Virus SARS-CoV-2, e del coronavirus di controllo HCoV-229E, "determinanti antigenici" (cioè sequenze che possono essere riconosciute dagli anticorpi) che sono identiche a sequenze di proteine endogene (*self*). Le proteine *self* prese in considerazione sono quelle che costituiscono il "surfattante" del polmone, cruciale per assicurare gli scambi gassosi. Il danneggiamento delle proteine del surfattante, a causa di anticorpi che dovrebbero invece colpire e neutralizzare solo il virus, potrebbe essere fatale. Il metodo si basa su identificazione di sequenze di pentapeptidi, sequenze costituite da soli 5 amino acidi, poiché gli autori hanno dimostrato in studi precedenti che 5 aminoacidi rappresentano la sequenza minima riconosciuta da un anticorpo.

### Risultati

I risultati indicano che, dal punto di vista immunologico, il virus SARS-CoV-2 ha in comune con le proteine umane 13 su 24 dei pentapeptidi analizzati. In confronto, il coronavirus HCoV-229E, che provoca solo sintomi modesti, come raffreddore, ha soltanto una sequenza in comune con le proteine del surfattante. Tale alta omologia di sequenza tra proteine umane e di un patogeno respiratorio capace di provocare polmoniti gravi è paragonabile a quella identificata nelle sequenze di *Pneumocystis carinii*.

### Rilevanza

I dati sono significativi e impongono cautela. Infatti, i risultati suggeriscono la possibilità che l'infezione da SARS-CoV-2 porti a reazioni immunitarie crociate con le proteine del polmone, cioè che anticorpi indotti in risposta al virus possano reagire anche con proteine del surfattante. Gli autori suggeriscono che questa possibilità deve essere controllata attraverso test sierologici, prima di decidere quali proteine usare in un vaccino. Gli autori mettono in guardia contro l'uso di vaccini a base di proteine antigeniche intere di SARS-CoV-2, e suggeriscono l'utilizzo delle sole sequenze che siano unicamente presenti nel virus.

Scheda redatta da: Loredana Frasca, FARVA ISS

il 26 aprile 2020

Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, Bezzi M, Baronio B, Giacomelli M, Badolato R. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Apr 22

**Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover**  
<https://doi.org/10.1111/pai.13263>

DOI: 10.1111/pai.13263

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

La recente pandemia di SARS-CoV-2, che ha colpito l'Italia, costituisce una minaccia per la popolazione, poiché la malattia da Coronavirus 19 (COVID-19) può manifestarsi con un ampio spettro di sintomi clinici che vanno dai casi asintomatici, alla polmonite fino a provocare, nei casi più gravi, la morte dei pazienti. Si è visto che l'età avanzata e diverse co-morbidità possono aumentare il rischio di sviluppare una polmonite grave e la necessità di ventilazione meccanica in soggetti infetti da SARS-CoV-2. È stato valutato l'esito dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti che presentano difetti congeniti del sistema immunitario, quali quelli dovuti all'agammaglobulinemia legata all'X (XLA).

## Metodologia

In seguito all'identificazione di pazienti con infezione da SARS-CoV-2 in Italia, è stato attivato un protocollo di indagine su pazienti con malattie croniche, con COVID-19 per identificare tutte le condizioni costituenti un fattore di rischio di esito infausto della malattia. L'infezione da SARS-CoV-2 è stata confermata mediante rilevazione di RNA virale mediante test RT-PCR in campioni di tampone rinofaringeo ottenuti durante le manifestazioni cliniche di pazienti con XLA. Le cure del paziente e le attività di ricerca sono state condotte in conformità con le linee guida CAse REport e la Dichiarazione di Helsinki.

## Risultati

Sono riportati i casi di due pazienti con XLA e completa assenza di cellule B nel sangue periferico dovuta a mutazioni nel gene che codifica per la tirosinchinasi di Bruton (BTK) che hanno sviluppato COVID-19. Entrambi i pazienti hanno sviluppato polmonite interstiziale caratterizzata da febbre, tosse e anoressia e leucopenia associata all'aumento di Proteina C Reattiva e ferritina. Il primo paziente di 34 anni è stato trattato con idrossiclorochina associata a lopinavir / ritonavir e infusione sottocutanea di immunoglobuline. Il secondo paziente di 26 anni è stato trattato con idrossiclorochina, azitromicina eceftriaxone e immunoglobuline a 400 mg / kg. Entrambi i pazienti sono migliorati dopo terapia e non hanno mai richiesto la ventilazione con ossigeno o il ricovero in reparto di terapia intensiva.

## Rilevanza

L'osservazione che i pazienti con XLA possono riprendersi dall'infezione SARS-CoV-2 suggerisce che una normale risposta immunitaria, mediata dalle cellule T, può essere sufficiente per eliminare il virus in soggetti che non sono in grado di sintetizzare immunoglobuline antigene-specifiche. La risposta immunitaria mediata dalle cellule B sembrerebbe essere importante, ma non strettamente necessaria per contrastare l'infezione da SARS-CoV-2. Il trattamento con immunoglobuline e/o altri fattori correlati al difetto genetico, potrebbero aver contribuito in modo diretto o indiretto all'eradicazione dell'infezione. I dati sono limitati per poter essere ritenuti conclusivi, sono necessari ulteriori studi.

Scheda redatta da:

Filomena Nappi, COFAR ISS

il 24 aprile 2020

## SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: preliminary data from the Italian experience

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25840>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Viene descritta la situazione clinica di 11 pazienti talassemici con infezione da SARS-CoV-2 con l'obiettivo di effettuare una prima valutazione sull'impatto dell'infezione nei soggetti con talassemia.

Periodo considerato: aprile 2020, Area geografica: Nord Italia

### Metodologia

L'articolo è una comunicazione (*Correspondance*) elaborata sulla base, oltre che della competenza ed esperienza dagli Autori, dell'analisi dei risultati ottenuti mediante una survey *ad hoc* su pazienti talassemici e COVID -19 positivi. La survey è stata realizzata mediante un modulo elettronico di Case Report, approvata dai comitati etici e condivisa con i Centri del Network Italiano delle Emoglobinopatie.

### Risultati

Le caratteristiche dei pazienti: età media  $44 \pm 11$  anni, 6/11 di sesso femminile e 10/11 dipendenti da trasfusione ematica. Tutti i pazienti avevano comorbidità associate alla talassemia, 8/11 erano splenectomizzati, 1/11 aveva ipertensione polmonare in terapia con sildenafil. La plausibile fonte di infezione è stata individuata in 6/11 casi e di questi 3 sono infermieri in ospedali o strutture residenziali. Della serie di pazienti esaminata, 3/11 erano asintomatici e 6/11 sono stati ospedalizzati senza necessità di ventilazione artificiale. Dei rimanenti due pazienti, 1 aveva febbre alta ed ipoplasia midollare, linfopenia e agranulocitosi ed è risultato positivo al terzo tampone. Il paziente con i sintomi più gravi, con un'anamnesi di linfoma a cellule B ora in completa remissione, ha richiesto una terapia intensiva con ventilazione artificiale. Dei 6/11 pazienti ospedalizzati, 3 hanno ricevuto trattamenti farmacologici per il COVID-19 con idrossiclorochina da sola o associata ad altri farmaci. Il decorso clinico è durato da 10 a 29 giorni; 10/11 pazienti sono clinicamente guariti e il *follow-up* è effettuato mediante contatto telefonico.

### Rilevanza

La comunicazione evidenzia che, sebbene i dati siano preliminari, nella serie di 11 pazienti talassemici COVID-19 positivi analizzati, non vi è un'aumentata severità clinica.

Scheda redatta da:

Domenica Taruscio, CN MR ISS

il 27 aprile 2020

**SARS-CoV-2 Seroconversion in humans: a detailed protocol for serological assay, antigen production and test setup**

<https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpmc.100>

DOI:10/1002/cpmc.100

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'obiettivo dello studio è quello di proporre un test sierologico per il dosaggio degli anticorpi diretti contro la proteina spike di SARS-CoV-2. Gli Autori descrivono due protocolli per l'allestimento di tale test. Il protocollo 1 viene impiegato per la produzione e la purificazione di due antigeni proteici ricombinanti di SARS-CoV-2 (in particolare della proteina spike). Il protocollo 2 viene impiegato per il dosaggio degli anticorpi IgG mediante due test ELISA (allestiti con gli antigeni prodotti nel protocollo 1).

### Metodologia

Protocollo 1. Due proteine ricombinanti, la RDB (receptor-binding domain) e la full-length spike, vengono prodotte a partire dalle sequenze geniche (GenBank:MN908947.3) del primo isolato SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1). Il protocollo 1 prevede tre fasi: a) inserzione dei geni codificanti le due proteine virali nei plasmidi di espressione; b) trasfezione delle cellule di mammifero con tali plasmidi; c) produzione e purificazione delle due proteine ricombinanti.

Protocollo 2. Due test ELISA vengono impiegati in sequenza. Il primo test ELISA rivela la presenza di anticorpi sierici (IgG) specifici per la RDB. Il secondo test ELISA (test di conferma) viene impiegato per l'analisi dei campioni risultati positivi nel primo test e rivela la presenza di IgG specifiche per la full-length spike. Sieri di controllo (negativi e positivi) vengono impiegati in entrambi i test.

### Rilevanza

La disponibilità di test sierologici per il dosaggio degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 è fondamentale sia per studiare la risposta umorale nei soggetti infetti sia per condurre studi di sieroprevalenza. L'impiego dei protocolli descritti in questo studio può essere utile non solo in campo diagnostico ma anche nella ricerca di base.

Scheda redatta da:

Mariarosaria Marinaro, DMI ISS

il 22 aprile 2020

## Two patients with acute meningo-encephalitis concomitant to SARS-CoV-2 infection

<https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20060251>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Si riporta il caso di due pazienti COVID-19 donne con concomitante meningoencefalite acuta. L'obiettivo è quello di indagare sulla possibile relazione dell'infezione da SARS-CoV-2 e il sistema nervoso centrale, che fino ad ora è poco descritta e compresa.

### Metodologia

Vengono effettuati diversi test clinici e di laboratorio a entrambe le pazienti: elettroencefalogramma, risonanza magnetica cerebrale, puntura lombare, analisi del CSF, screening tramite PCR di patogeni virali e batterici e tamponi nasofaringei. Il primo paziente viene trattato con clonazepam, valproato e aciclovir. Il secondo paziente viene trattato con ceftriaxone, amoxicillina e aciclovir.

### Risultati

La prima paziente, donna di 64 anni, si presenta in ospedale con lievi sintomi influenzali e sintomi psicotici acutamente sviluppati, suo marito risulta positivo al SARS-CoV-2 già 15 giorni prima del suo ricovero. Il suo elettroencefalogramma rivela stato epilettico non convulsivo. La puntura lombare rivela compatibilità con la meningo-encefalite. SARS-CoV-2 viene rilevato tramite PCR del tampone nasale, non nel CSF. 96 ore dopo l'inizio del trattamento le condizioni del paziente iniziano a migliorare fino alla risoluzione dei sintomi. La seconda paziente, donna di 67 anni, già diagnosticata COVID, si presenta con lievi sintomi respiratori ma con un intenso mal di testa. Anche qui nel CSF non si rileva genoma virale e i sintomi neurologici si risolvono in 24 ore dall'inizio del trattamento. Entrambi i pazienti quindi mostravano una forma lieve di COVID ma hanno improvvisamente sviluppato sintomi neurologici e stati epilettici.

### Rilevanza

L'importanza di questo report è sicuramente quella di dare un input agli studi sul coinvolgimento dei diversi coronavirus nel sistema nervoso centrale, nonostante sia sempre difficile rilevare il virus all'interno dei compartimenti neuronali.

Scheda redatta da:

Fabio Magurano, DMI ISS

il 27 aprile 2020

Zhang et al, International J. Infectious Diseases (2020)

## **Specific ACE2 Expression in Small Intestinal Enterocytes may Cause Gastrointestinal Symptoms and Injury after 2019-nCoV Infection**

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.027>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Determinare il pattern di espressione del gene per ACE2 nell'intestino tenue ed ipotizzare un meccanismo alla base dei sintomi gastrointestinali osservati in alcuni pazienti con COVID-19.

### **Metodologia**

L'incidenza di sintomi gastrointestinali in pazienti COVID-19 è stata valutata prendendo in considerazione i dati riportati in 4 studi clinici pubblicati recentemente. Sono stati considerati i dati demografici e i sintomi gastrointestinali che si sono manifestati durante l'intero corso della malattia, ed includevano anoressia, nausea o vomito, diarrea, dolori addominali. Tutte le altre informazioni sono state ottenute consultando i database Human Protein Atlas portal (<http://www.proteinatlas.org/>) e scRNA-seq Single Cell Portal ([https://singlecell.broadinstitute.org/single\\_cell](https://singlecell.broadinstitute.org/single_cell)).

### **Risultati**

Nei 4 studi clinici il numero di pazienti era 138, 137, 51 e 140. I dati delle 3 coorti maggiori dimostrano che una percentuale compresa tra l'8 e 12,9% dei pazienti aveva diarrea, mentre nella prima coorte il 39,9% presentava anoressia. Nella quarta coorte il 17,3% dei pazienti aveva nausea mentre il 5% vomito. In altri studi la presenza di 2019-nCoV è stata confermata nelle feci dei pazienti. Questi dati indicano che, oltre al tratto respiratorio, il tratto gastrointestinale può rappresentare una via alternativa per l'infezione da 2019-nCoV. Il presente studio riporta che nell'intestino tenue l'espressione di mRNA per ACE2, considerato il più importante recettore per 2019-nCoV nell'uomo, così come i livelli della proteina ACE2, sono maggiori rispetto ad altri tessuti umani, suggerendo come l'intestino tenue possa essere considerato un organo bersaglio di 2019-nCoV. È stato inoltre messo in evidenza come la proteina ACE2 sia selettivamente espressa dalle cellule epiteliali dell'intestino tenue (enterociti) ma non dalle cellule enteroendocrine, dalle cellule caliciformi e dalle cellule di Paneth. Quindi la presenza di ACE2 a livello degli enterociti nell'intestino tenue potrebbe rappresentare un potenziale meccanismo di infezione, permettendo il legame con 2019-nCoV e conseguente danno a livello dell'epitelio intestinale.

### **Rilevanza**

Sintomi gastrointestinali quali diarrea, nausea e/o vomito, anoressia e dolori addominali, sono emersi in numerosi pazienti COVID-19, in alcuni dei quali è stata evidenziata la presenza di RNA virale nelle feci, insieme ad una positività per 2019-nCoV e ACE 2 a livello dell'epitelio intestinale. L'insieme dei dati suggerisce che 2019-nCoV può infettare l'apparato digerente attraverso il legame con ACE2 a livello dell'epitelio intestinale, replicarsi a livello degli enterociti e indurre uno stato infiammatorio gastrointestinale. Questo meccanismo potrebbe spiegare i sintomi gastrointestinali e la presenza del virus nelle feci di pazienti COVID-19.

Scheda redatta da:

Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 26 aprile 2020

## Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2

<http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00510-20>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Questo lavoro presenta uno studio *in silico* relativo alla variabilità individuale dei geni che codificano per l'HLA (Human Leukocyte Antigen) di classe I, che può rendere gli individui appartenenti ai polimorfismi HLA-A, -B e -C più o meno suscettibili al virus SARS-CoV-2 analogamente a quanto osservato in altre infezioni virali umane. Inoltre, come accade nelle patologie autoimmuni, le varianti alleliche HLA di classe I, in qualità di componenti critici del processo di presentazione dell'antigene, potrebbero indurre una diversa risposta immunitaria antivirale e causare il peggioramento della gravità della malattia COVID-19, come rilevato nella CRS (Cytokine Release Syndrome).

### Metodologia

È stata eseguita una completa analisi *in Silico* dell'affinità di legame tra 145 genotipi HLA-A, -B e -C per tutti i peptidi SARS-CoV-2, e contestualmente esplorato il potenziale dell'immunità cross-protettiva conferito da una precedente esposizione a quattro Coronavirus umani comuni. Disponibilità dei dati: disponibile su <https://github.com/pdxgx/covid19> con licenza MIT.

### Risultati

Viene riportato che il fenotipo HLA-B \* 46: 01 presenta il minor numero peptidi di legame previsti per SARS-CoV-2, suggerendo che potrebbero essere le persone con questo allele particolarmente vulnerabili a COVID-19, similmente a quanto osservato in precedenza per la SARS. Contrariamente, il fenotipo HLA-B \* 15: 03 ha mostrato la massima capacità di presentare peptidi SARS-CoV-2 (altamente conservati tra i diversi tipi di coronavirus umani comuni) suggerendo che in questi soggetti possa essere preferenzialmente indotta una risposta immunitaria adattativa. Il lavoro infine riporta le distribuzioni globali di tipi HLA con potenziale ramificazioni epidemiologiche nel contesto dell'attuale pandemia.

### Rilevanza

La variabilità individuale dei geni che codificano per l'HLA di classe I può contribuire a spiegare le diverse modalità di risposta immunitaria osservate in corso di infezione da SARS-COV-2. Nel dettaglio, potrebbe aiutare a comprendere se i polimorfismi HLA di classe I possano influire sul decorso di COVID-19 ed identificare le persone a rischio più elevato di malattia. Pertanto, viene suggerito di associare la tipizzazione HLA al test COVID-19 al fine di effettuare una preventiva valutazione della gravità della malattia e, a seguito dello sviluppo di un vaccino contro SARS-CoV-2, individuare un fattore di priorità per la vaccinazione nelle persone con fenotipo HLA ad alto rischio.

Scheda redatta da:

Paolo Sestili, CN CF ISS

il 22 aprile 2020





The background features several stylized virus particles. On the left, a large pink virus particle is partially visible. In the center, there are several light blue virus particles, some as solid shapes and some as outlines. On the right, a large orange virus particle is partially visible. A horizontal blue line spans across the middle of the page, passing through the word 'area'.

area

---

# PREPAREDNESS



## Global Preparedness Against COVID-19: We Must Leverage the Power of Digital Health

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297868>

DOI: 10.2196/18980

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna x altro  viewpoint

### Obiettivo

Il contributo scientifico è focalizzato in tre aree di ricerca: il *preparedness*, le tecnologie di supporto, la telemedicina. Riporta in primo luogo come: (a) la pandemia di coronavirus (COVID-19) ha evidenziato che mancano molte aree di *preparedness* alla salute pubblica, specialmente nei Paesi a basso e medio reddito; (b) gli interventi digitali offrono molte opportunità per rafforzare i sistemi sanitari e potrebbero essere risorse vitali nell'attuale emergenza sanitaria pubblica. A partire da quanto premesso gli autori si pongono come obiettivi evidenziare: (1) la disponibilità di soluzioni tecnologiche per il controllo delle infezioni, la diagnosi e lo screening a domicilio, per l'*empowerment* attraverso le informazioni, per la sorveglianza della salute pubblica e l'epidemiologia; (2) come con sforzo ponderato e concertato, sfruttando tutto ciò si può avere un positivo impatto nella lotta al nuovo coronavirus.

### Metodologia

La metodologia dello studio poggia innanzitutto su una rassegna di 37 contributi scientifici aggiornati riportati in bibliografia. Vengono analizzate in sezioni specifiche le aree di intervento dell'uso delle tecnologie per migliorare il *preparedness*.

### Risultati

Lo studio evidenzia ed analizza le aree oggetto di intervento di miglioramento grazie alle tecnologie. Si va dalle tecnologie per il monitoraggio remoto la prevenzione e lo screening, alla centralizzazione della raccolta dei dati, al teleconsulto, al telesupporto psicologico, al *follow-up* tramite il *contact tracing* digitale. Per ognuna di queste aree si evidenzia come i governi debbano avere un approccio aziendale per dare una risposta pronta ed efficace.

### Rilevanza

Interessante studio che tocca tre settori della ricerca medica: il *preparedness*, la telemedicina e le tecnologie di supporto. Evidenzia ancora una volta come le tecnologie innovative, ed in particolare quelle digitali, possono fornire soluzioni importanti in caso di emergenza in generale ed in particolare di quella che stiamo vivendo per via della pandemia di COVID-19.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

El-Sadr WM, Justman J. *N Engl J Med.* 2020 Apr 17

### **Africa in the Path of COVID-19**

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2008193?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2008193?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

DOI: 10.1056/NEJMp2008193

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Frenare la probabile emergenza epidemica in Africa con idonei strumenti di diagnosi e prevenzione.

#### **Metodologia**

Analisi trasversale circa le condizioni igienico-sanitarie di varie nazioni africane.

#### **Risultati**

La pandemia di SARS-CoV-2 si muove rapidamente causando decine di migliaia di vittime, pesanti danni economici e gettando nel caos Cina, Europa e Stati Uniti. In Africa nel mese di aprile sono segnalati 25.940 casi (fonte [www.africanews.com](http://www.africanews.com)) di COVID-19 rispetto ai 160 mila in Italia e gli oltre 560mila negli Stati Uniti: è forte il rischio che esploda l'epidemia e metta a repentaglio l'esistenza di 1 mld e 200 milioni di individui. In Africa si teme la carenza di infrastrutture idonee ad affrontare l'emergenza sanitaria. Il Kenya possiede solo 200 unità di terapia intensiva a fronte di 50 mln di persone, Mali e Liberia sono sforniti di ventilatori. Nelle comunità urbane le strutture sanitarie tendono ad essere sovraffollate e con poco personale mentre nelle aree rurali, sistema stradale insufficiente e trasporti poco affidabili rendono difficile l'accesso ai servizi sanitari, a milioni di persone manca l'acqua potabile. L'inverno ormai prossimo nell'emisfero sud dell'Africa, dove gli esperti temono la siccità, porterà temperature rigide e il probabile aumento dell'attività virale del COVID-19. In passato iniziative internazionali hanno rinforzato sistemi sanitari per fronteggiare HIV, malaria, TBC e Ebola. Responsabili governativi con gli ospedali, cliniche e organizzazioni sanitarie di comunità stanno passando all'azione con programmi virtuali di divulgazione scientifica per sanitari e lavoratori delle comunità. Diverse nazioni hanno promosso politiche di contenimento per identificare, valutare e isolare i casi sospetti. Angola e Zimbabwe stanno introducendo misure speciali come la chiusura di confini, mercati, l'interruzione dei voli interni e il blocco delle assemblee sociali. Col supporto globale, per l'Africa sono essenziali interventi finanziari per acquisire dispositivi medici di analisi, Personal Protective Equipment (PPE), ventilatori e altri dispositivi "salvavita" e di supporto al malato. Sarà necessario lanciare campagne di informazione nazionale per promuovere sani comportamenti e per contrastare lo stigma nei confronti di chi è ritenuto "untore". Sarà importante non distogliere risorse dalle minacce sanitarie correnti che affliggono il continente.

#### **Rilevanza**

L'articolo sottolinea la necessità di interventi in ambito formazione e fornitura di medical devices.

Scheda redatta da: Ernesto Costabile, CN SG ISS

il 23 aprile 2020

## A call for action for COVID-19 surveillance and research during pregnancy

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(20\)30206-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30206-0/fulltext)

DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30206-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30206-0)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

È necessario implementare più strategie per colmare le lacune di conoscenza che circondano l'effetto di COVID-19 in gravidanza, tra cui la "sentinel surveillance", i sondaggi sulla sieroprevalenza e la ricerca socio-comportamentale e psicologica. I sistemi di sorveglianza Sentinel potrebbero essere potenziati o implementati per migliorare la comprensione del decorso della malattia e delle complicanze dell'infezione da SARS-CoV-2 in donne in gravidanza e il loro effetto su esiti avversi: in gravidanza, fetali e infantili.

### Metodologia

Overview su tutte le possibili implicazioni che conseguono ad una mancata attenzione alla categoria delle donne in gravidanza per quanto riguarda sia impatti negativi (rischio infezione patologie neonatali e infantili, patologie mentali), sia per quanto riguarda la perdita di informazioni utili per lo studio dei meccanismi immunogenici compatibili con uno stato di gravidanza.

### Risultati

Studi basati sulla popolazione di donne in gravidanza potrebbero aiutare a chiarire i rischi di infezione e se il rischio varia in base all'età gestazionale e ad altri fattori medici e sociali. La grande rete globale di studi di coorte avviata per studiare il virus Zika e la gravidanza potrebbe essere mobilitata rapidamente per organizzare tale raccolta di dati globali. Man mano che saranno disponibili nuovi trattamenti e vaccini COVID-19, una rete di ricerca globale sarà cruciale per valutare il loro uso in donne in gravidanza. I campioni di sangue raccolti durante la cura prenatale o al momento del parto possono essere utilizzati per generare stime basate sulla popolazione della sieroprevalenza delle malattie infettive. Gli studi di coorte consentirebbero anche l'accesso ai campioni di sangue immagazzinati. I campioni di controllo raccolti prima del periodo di pandemia SARS-CoV-2 consentirebbero il rilevamento della precedente circolazione di virus simili e la potenziale cross-reattività di fondo.

### Rilevanza

Attenzione alle donne in gravidanza. È necessaria la cooperazione tra Paesi per colmare le lacune nella conoscenza di COVID-19 e il suo effetto sulle donne in gravidanza e sui loro bambini. Le informazioni cruciali ottenute dalla sorveglianza chiave e dagli studi di ricerca devono uniformare le raccomandazioni cliniche e le linee guida sulla salute pubblica e i messaggi adattati ai contesti locali.

Scheda redatta da: Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 23 aprile 2020

## The Radiology Department during the COVID-19 pandemic: a challenging, radical change

<https://doi.org/10.1007/s00330-020-06871-0>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Condividere l'esperienza legata alla pandemia COVID-19 del Dipartimento di Radiologia all'IRCCS Humanitas.

### Metodologia

A fronte della situazione di emergenza causata dalla pandemia COVID-19 è stato costituito un gruppo multidisciplinare che ha rivisto le linee guida istituzionali per garantire la sicurezza degli operatori e dei pazienti durante le procedure e gli esami radiologici. Le procedure adottate sono state le seguenti:

- istituzione di percorsi separati, dal Pronto Soccorso (PS) ai Reparti alle Unità di Terapia Intensiva (UTI), per pazienti dichiarati o sospetti COVID-19 con personale medico e paramedico dedicato. Le TC del PS sono state dedicate esclusivamente ai pazienti COVID-19 ed i reparti e le UTI sono stati dotati di RX portatili e di ecografi dedicati. I pazienti non-COVID-19 dal PS venivano indirizzati direttamente al Reparto di Radiologia per essere sottoposti a indagini radiologiche con strumentazione non contaminata. Questo ha consentito di ridurre il rischio di trasmissione virale e di risparmiare tempo e risorse per procedure di decontaminazione;
- tutte le attività non urgenti o di emergenza, tranne quelle oncologiche, sono state rimandate e il personale di radiologia al PS è stato raddoppiato ed il tempo dei turni diminuito;
- è stato previsto un secondo triage nel Reparto di Radiologia, con controllo sistematico della temperatura dei pazienti e intervista su eventuali episodi pregressi di tosse, febbre, e contatti con soggetti COVID-19;
- a tutti (staff e pazienti) sono state fornite mascherine chirurgiche all'ingresso in ospedale con obbligo di indossarle per tutto il periodo di permanenza;
- dato che nonostante il doppio triage un certo numero di pazienti asintomatici presentava evidenze radiologiche di COVID-19, è stato istituito un protocollo accelerato di decontaminazione (~30' tra 2 pazienti);
- sono stati sospesi tutti i Congressi e meeting ospedalieri. Le riunioni multidisciplinari hanno previsto la presenza di 1 solo specialista per ciascuna disciplina e sono stati implementati sistemi di video-conferenza;
- sono state attivate procedure specifiche di training per la sicurezza e consulenze e servizi psicologici per tutto il personale del Dipartimento di Radiologia esposto a rischio di infezione;
- adeguati sistemi di protezione individuale sono stati sempre a disposizione degli operatori, anche nel caso di procedure complesse come radiologia interventistica e neuroradiologia. Per tali procedure sono stati organizzati percorsi separati e specifici protocolli di decontaminazione;
- è stato interdetto l'ingresso a studenti o altri osservatori e sono stati affissi cartelli con avvisi di uso mandatorio di mascherine e divieti di ingresso in aree critiche.

### Rilevanza

La condivisione di esperienze è un aspetto estremamente importante. Ovviamente, per mutuare l'approccio è essenziale una analoga disponibilità di strutture e personale. Rimane comunque di estremo interesse la focalizzazione su aspetti cruciali da affrontare da parte dei Centri secondo le rispettive possibilità.

Scheda redatta da: Maria Antonella Tabocchini, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020

Richard J. Simpson, Emmanuel Katsanis, *Brain Behav Immun.*

### **The immunological case for staying active during the COVID-19 pandemic**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311497>

DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.041

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Notizie e opinioni

#### **Obiettivo**

Analisi dell'impatto sulla fitness immunologica della sedentarietà o mancanza di attività motoria in associazione con stati di ansia e di stress durante l'epidemia COVID-19 in cui 3 bilioni di persone sono stati sottoposti ad importanti restrizioni nei movimenti per minimizzare la diffusione virale.

#### **Metodologia**

Gli autori descrivono dati presenti in letteratura sugli effetti benefici esercitati da un'attività fisica regolare e la capacità di rispondere efficacemente alle vaccinazioni, ad infezioni respiratorie o di contenere infezioni latenti da virus erpetici. Inoltre, vengono anche illustrati risultati, da loro pubblicati in precedenza, sulla riattivazione virale negli astronauti durante le spedizioni spaziali fenomeno riconducibile agli effetti inibitori indotti da elevati livelli di glucocorticoidi sulle funzioni effettrici delle cellule NK e dei linfociti CD8, cellule direttamente coinvolte nel controllo delle infezioni latenti.

#### **Risultati**

Gli autori propongono anche un'ulteriore spiegazione a sostegno dell'esistenza di un legame tra attività motoria e immunità antivirale. Questa ipotesi si basa sull'osservazione che bilioni di linfociti si mobilitano durante l'attività fisica aerobica in virtù del rilascio di catecolamine. Il successivo reclutamento di cellule NK e linfociti CD8<sup>+</sup>T dalla milza e midollo osseo verso organi linfoidi secondari e verso i polmoni e l'intestino determina l'instaurarsi di un'immunità antimicrobica in questi tessuti più esposti all'attacco di patogeni.

#### **Rilevanza**

Questo articolo propone interessanti spunti di riflessione su come seguire stili di vita corretti durante la pandemia al fine di contenere l'incremento di tutte quelle malattie che sono favorite o aggravate dalla sedentarietà, come il diabete, le malattie cardiovascolari e le malattie respiratorie croniche, malattie che rappresentano anche i fattori predisponenti alla sindrome acuta respiratoria associata all'infezione da SARS-CoV-2. Quindi l'attività motoria, oltre a mitigare gli effetti dello stress e dell'ansia, mantiene un buon livello di fitness immunologica necessaria per minimizzare future complicazioni nel caso di una seconda ondata epidemica soprattutto negli anziani.

Scheda redatta da: Eliana Marina Coccia, DMI ISS

il 24 aprile 2020







area

---

# **SALUTE MENTALE**



Gao J, Zheng P, Jia Y, Chen H, Mao Y, Chen S, et al., PLoS One. 2020 Apr 16; 15(4): e0231924

### **Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak**

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0231924>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### **Obiettivo**

Valutare la prevalenza e la distribuzione di ansia e depressione nella popolazione cinese ed esaminare la loro associazione con l'esposizione a social media tramite una rapida valutazione durante la pandemia COVID-19.

#### **Metodologia**

Studio trasversale condotto dal 31 gennaio al 2 febbraio 2020 tramite una piattaforma per indagini online con cittadini di età  $\geq 18$  anni in Cina (5.851 partecipanti, di cui 4.872 hanno completato interamente la survey). L'indagine ha incluso dati sociodemografici, le versioni cinesi di *WHO-Five Well-Being Index (WHO-5)* per la depressione e *Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7) scale* per l'ansia, informazioni sull'esposizione ai social media – con domande relative al tempo impiegato a seguire notizie e informazioni relative a COVID-19 sui social media.

#### **Risultati**

Gli autori evidenziano che la maggior parte dei partecipanti alla survey (82%) sono stati frequentemente esposti ai social media e tale esposizione è risultata frequentemente correlata ad ansia e depressione insieme. Ipotizzano che disinformazione, notizie false e condivisione di emozioni e stati d'animo "negativi" tramite i social media possano essere alla base delle correlazioni emerse nell'indagine.

#### **Rilevanza**

L'articolo, pur considerando i limiti dello studio, è interessante in quanto evidenzia le conseguenze dell'*infodemia* anche per la salute mentale dei cittadini e la necessità di adottare misure adeguate in tale ambito.

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 27 aprile 2020

Theorell T., *Psychother Psychosom.* 2020 Apr 16:1-2

## COVID-19 and Working Conditions in Health Care

<http://dx.doi.org/10.1159/000507765>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Considerare rischi e possibili strategie per farvi fronte relativamente alle condizioni di lavoro nell'ambito dell'assistenza sanitaria durante la pandemia COVID-19.

### Metodologia

L'autore prende in considerazione la letteratura scientifica sul tema.

### Risultati

Nell'editoriale si evidenzia come la pandemia COVID-19 accresca tutti i classici fattori di rischio psicosociale nell'ambiente di lavoro (es. numero estremamente elevato di richieste, mancanza di sostegno istituzionale). Sono citate le relative conseguenze (es. depressione, burn-out, infarto) e alcune strategie per prevenirle e farvi fronte (es. facilitare la partecipazione a processi decisionali, flessibilità degli orari lavorativi, promuovere la partecipazione a esperienze culturali).

### Rilevanza

L'editoriale è interessante per la sintesi relativa ai temi trattati ed il focus sul tempo libero di coloro che lavorano nell'ambito dell'assistenza sanitaria.

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 27 aprile 2020

### Mental wellness system for COVID-19

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.032>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Illustrare l'insieme delle misure adottate in una struttura sanitaria in Cina per mantenere il benessere psicologico della popolazione, dei pazienti e degli operatori sanitari durante la pandemia COVID-19.

#### Metodologia

Gli autori descrivono il sistema di misure adottate nella propria struttura.

#### Risultati

Le misure adottate sono monitoraggio dello stato mentale della popolazione (tramite questionari di autovalutazione online); interventi basati sull'intelligenza artificiale (in servizi telefonici, online e social); divulgazione scientifica delle informazioni relative a COVID-19 e promozione delle interazioni sociali online nelle comunità; interventi basati sulla realtà virtuale per la divulgazione scientifica di contenuti relativi a COVID-19 e interventi di neuromodulazione per disturbi dell'umore e del sonno; formazione delle risorse umane nell'ambito della psicologia dell'emergenza.

#### Rilevanza

L'articolo può essere interessante per l'adozione di un sistema di misure destinato a diversi target in un'ottica sistemica.

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 27 aprile 2020

Lee J., *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Apr 14

### Mental health effects of school closures during COVID-19

[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30109-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30109-7)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro Feature

#### Obiettivo

Evidenziare gli effetti che la chiusura degli istituti scolastici e universitari dovuta al COVID-19 può comportare per la salute mentale di bambini, adolescenti e giovani adulti.

#### Metodologia

L'autrice considera la survey realizzata dall'associazione senza scopo di lucro YoungMinds attiva nell'ambito della salute mentale che ha coinvolto 2.111 partecipanti ( $\leq 25$  anni) ed altri studi ed indagini sul tema della chiusura di scuole e università.

#### Risultati

Lee indica come la chiusura degli istituti scolastici possa comportare ripercussioni negative su bambini e adolescenti, in particolare su coloro con bisogni educativi speciali (es. disturbi dello spettro autistico) per i quali la frequenza scolastica costituisce una routine importante così come le terapie e le attività di gruppo che sono state sospese. Unitamente agli effetti psicologici dovuti alle misure di distanziamento sociale, sono descritti altri possibili effetti e rischi per gli studenti di college (es. perdita lavoro part-time, violenza domestica).

#### Rilevanza

L'articolo è interessante per il focus sulla necessità di monitorare lo stato di salute mentale di bambini ed adolescenti - in particolare coloro che hanno bisogni educativi speciali relativi ad aspetti cognitivi, emotivi e relazionali, anche alla luce della assenza di studi sull'impatto psicologico di pandemie in età evolutiva - e giovani adulti universitari.

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 27 aprile 2020

Holmes EA. et al., *Lancet Psychiatry*. 2020 Apr 15

## Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak

[http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30168-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1)

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Esaminare gli effetti psicologici, sociali e in termini di neuroscienze del COVID-19 e definire priorità immediate e strategie a lungo termine per la ricerca scientifica sulla salute mentale.

### Metodologia

Nel Position Paper, finanziato dalla Academy of Medical Sciences britannica, sono sintetizzate le priorità evidenziate da un panel di 24 esperti internazionali in ambito biopsicosociale, integrando letteratura scientifica, esperienze personali di malattia mentale e due survey online: la metodologia è dettagliatamente descritta nell'articolo.

### Risultati

Per ciascuno dei seguenti ambiti sono esaminati e descritti i fattori di rischio per la salute mentale, le azioni immediate e le strategie a lungo termine: psicologia e fattori individuali; popolazioni di interesse (inclusi gruppi vulnerabili) e fattori sociali; neuroscienze. Sono inoltre elencati i principi essenziali per condurre ricerche di standard qualitativamente elevato in relazione a COVID-19.

### Rilevanza

Il Position Paper è interessante in quanto, evidenziando la necessità di mantenere standard di qualità elevati per la ricerca, fornisce una strategia con azioni immediate e a lungo termine per mitigare gli effetti del COVID-19 in ambito psicologico, sociale e di neuroscienze, che può essere adattata e integrata con quanto si sta realizzando e programmando per la ricerca in tali settori in tutti i Paesi, e non solo in UK, per l'attuale pandemia e per eventuali emergenze future.

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 27 aprile 2020

Neto MLR. et al., *Psychiatry Res.* 2020 Apr 13;288:112939

**When basic supplies are missing, what to do? Specific demands of the local street population in times of coronavirus - a concern of social psychiatry**

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112939>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Evidenziare difficoltà e rischi concernenti persone “senzatetto” (homeless) con problemi mentali in relazione alla pandemia COVID-19.

### Metodologia

Analisi di articoli in giornali con diffusione internazionale (in lingua inglese).

### Risultati

Gli autori evidenziano che le persone senzatetto, che dormono in rifugi o per strada, hanno un’aspettativa di vita inferiore e spesso condizioni di salute che le rendono più vulnerabili nel caso fossero contagiate dal COVID-19. Inoltre, indicano come gli homeless abbiano minori possibilità di mettere in pratica le misure di contenimento, ricevere cure o accedere a strutture per provvedere a bisogni primari (es. mangiare, lavarsi).

### Rilevanza

La lettera all’editore è interessante in quanto focalizza l’attenzione sulla questione delle persone senzatetto in relazione alla pandemia COVID-19, in termini etici e di salute pubblica, per la tutela della salute sia degli homeless sia dell’intera popolazione.

Scheda redatta da:

Amalia Egle Gentile, CN MR ISS

il 27 aprile 2020





area

---

# **TECNOLOGIE A SUPPORTO**



## Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date

<https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.23202>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo scopo dell'articolo è rivedere in modo critico alcuni studi che spingono verso l'uso della TC per la diagnosi della polmonite COVID-19 e determinare se i risultati ottenuti giustificano il ruolo potenziale della TC nello screening e nella diagnosi.

### Metodologia

Gli autori prendono in considerazione i lavori più citati che consigliano, come test diagnostico per la polmonite COVID-19, l'uso della TC per la sua sensibilità e specificità e ne discutono i dati in modo critico e puntuale.

### Risultati

In base alla sensibilità, il primo studio messo in discussione è quello di Fang et al. (<http://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>) i cui risultati supportano l'uso della TC per lo screening di pazienti COVID-19. Lo studio presenta le seguenti lacune: la coorte è selezionata (solo individui con malattia più grave) e mancano i dettagli sulla definizione di risultato positivo della TC. Un altro studio discusso è quello di Ai et al. (<http://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>) che ha segnalato una sensibilità del 97% della TC nella diagnosi di COVID-19. Le critiche sono simili a quelle dello studio di Fang et al. Entrambi i lavori cercano anche di confrontare la sensibilità della TC con quella della RT-PCR. Questi confronti sono difficili a causa del metodo di selezione della coorte e della soglia per positività della TC, non ben definita e anormalmente bassa, per cui si ha una sopravvalutazione della sensibilità della TC. In base alla specificità della TC, viene discusso il lavoro di Bai et al. (<http://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>) che conclude che i radiologi sono in grado di distinguere il COVID-19 da altre polmoniti virali. Lo studio presenta le seguenti lacune: il gruppo di controllo è formato solo da pazienti con polmonite virale e non include pazienti con alterazioni polmonari dovute ad altre cause; non sono definiti i criteri di positività. In generale, la mancanza di formazione sulle informazioni o di criteri diagnostici specifici limita l'applicazione della TC nella pratica clinica del mondo reale.

### Rilevanza

La rilevanza è alta in quanto viene fatta una revisione in modo critico e puntuale di alcuni lavori pubblicati sull'uso della TC come test diagnostico per polmoniti COVID-19, sottolineando che fino ad oggi, tale letteratura è consistita di studi retrospettivi limitati e con diversi difetti nel disegno sperimentale. Ci si auspica che, mentre la comunità medica acquisirà esperienza nel trattamento di pazienti con polmonite COVID-19, dati di alta qualità verranno acquisiti e prodotti e supporteranno un ruolo più esteso per la TC in futuro nella gestione dell'infezione COVID-19.

Scheda redatta da:

Valentina Dini, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

## The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19)

<https://doi.org/10.1007/s00330-020-06827-4>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Questa revisione mira ad introdurre brevemente la polmonite da nuovo coronavirus (eziologia ed epidemiologia) ed a sottolineare il suo valore diagnostico.

### Metodologia

Nella review vengono citati diversi lavori, pubblicati nei primi mesi del 2020, nei quali l'utilizzo della TC per diagnosticare la polmonite COVID-19 è risultato utile perché ha permesso una precoce gestione del paziente.

### Risultati

In base alle raccomandazioni della Chinese Medical Association Radiology Branch le manifestazioni toraciche di COVID-19 sono divisi in 4 fasi: precoce, avanzato, grave e dissipazione in base all'entità delle caratteristiche di imaging della lesione, che sono sempre descritte in base ai seguenti fattori: densità (opacità e consolidamento a vetro smerigliato, possibile ispessimento settale interlobulare); forma (irregolare, sub-segmentale o segmentale); distribuzione (polmoni medi e inferiori lungo i fasci bronco-vascolari con coinvolgimento bilaterale); ubicazione (aree periferiche e subpleurali del parenchima polmonare); segni concomitanti (broncogramma dell'aria, una piccola quantità di versamento pleurico, nessuna linfadenopatia evidente). Nel loro insieme, i risultati dei lavori citati mostrano che l'imaging toracico (in particolare la TC) ha un ruolo insostituibile nella diagnosi precoce di COVID-19, nonché nel monitoraggio del decorso clinico della malattia prevenendo gravi complicazioni. Infine mostrano l'alta sensibilità nel diagnosticare la polmonite COVID-19.

### Rilevanza

La rilevanza è media. A differenza di quanto riportato da questa rassegna, sono sempre più i lavori che sottolineano come l'uso della TC possa essere di utilità per il monitoraggio del paziente affetto da polmonite COVID-19 ma si schierano contro il suo utilizzo come test di screening o di diagnosi precoce.

Scheda redatta da:

Valentina Dini, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

Sukru Mehmet Erturk, *American Journal of Roentgenology*

## CT of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Reference Standard Is Needed

<https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.23286>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Sottolineare la necessità di verificare le esatte prestazioni diagnostiche della CT nella diagnosi e nel *follow-up* dei pazienti con COVID-19 utilizzando uno standard di riferimento.

Periodo considerato: marzo 2020, Area geografica: Canada

### Metodologia

Breve analisi di studi pubblicati su uso della CT nella gestione della malattia da COVID-19.

### Risultati

Nel lavoro di Li e Xia, pubblicato su AJR online il 4 marzo 2020, gli autori hanno analizzato retrospettivamente le immagini CT toraciche iniziali e di *follow-up* dei pazienti con COVID-19, descrivendo le caratteristiche CT della malattia e valutando i tassi di diagnosi errata dei radiologi. Lo studio conclude che, sebbene la CT possa essere utile come metodo standard per la diagnosi di COVID-19, i risultati CT di COVID-19 possono sovrapporsi ai risultati CT di malattie polmonari causate da altri agenti patogeni. È interessante notare che c'è una tendenza nella letteratura radiologica a sovrastimare il ruolo della CT nella gestione della pandemia di COVID-19. In alcuni articoli, si sostiene che in pazienti con risultati negativi del test RT-PCR per la SARS-CoV-2, le caratteristiche CT positive possono far propendere fortemente verso diagnosi di COVID-19. L'autore di questa lettera sottolinea che i risultati CT che sono accettati come risultati tipici di COVID-19, come opacità di vetro smerigliato o segno di "alone invertito", non sono specifici per COVID-19. L'uso eccessivo di CT in una pandemia come COVID-19 può comportare un'irradiazione non necessaria ed eccessiva della popolazione e può anche causare diagnosi errate. Inoltre, gli *scanner* CT utilizzati potrebbero diventare vettori di infezione.

### Rilevanza

Sebbene la CT sia probabilmente lo strumento di imaging più efficiente nella diagnosi e nel *follow-up* dei pazienti con COVID-19, le sue esatte prestazioni diagnostiche devono essere verificate utilizzando uno standard di riferimento che non può essere ovviamente la CT stessa.

Scheda redatta da: Alessandra Palma, CN TISP ISS

il 21 aprile 2020

**Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed Tomography**

<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.011>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Aumentare la consapevolezza dei possibili benefici di effettuare su pazienti già diagnosticati COVID-19 e che presentano un improvviso peggioramento una angio-TC polmonare al posto di una TC senza mezzo di contrasto (mdc).

### Metodologia

Un gruppo di medici del Department of Diagnostic and Interventional Radiology, e del Department of Respiratory Medicine, del Lausanne University Hospital, Svizzera, presentano e discutono il caso di un paziente di 75 anni positivo per COVID-19 ricoverato presso il loro ospedale che ha sviluppato embolia polmonare.

### Risultati

Nel caso presentato il paziente, inizialmente ricoverato con sintomi moderati e risultato positivo al COVID-19, era improvvisamente peggiorato. L'approfondimento diagnostico con angio-TC rivelava un'embolia polmonare acuta. Il paziente era stato sottoposto a trattamento preventivo con terapia con eparina dal giorno 3 dal ricovero. Ci sono evidenze che embolie polmonari non identificate in pazienti COVID-19 potrebbero essere responsabili di rapidi peggioramenti e mettere a rischio la sopravvivenza del paziente. In questi casi la angio-TC polmonare può giocare un ruolo importante per la loro identificazione. Anche se l'eziologia dell'embolia polmonare acuta associata al COVID-19 non è chiara, un trattamento adeguato potrebbe essere iniziato immediatamente. Poco nota è anche l'incidenza di embolie polmonari acute in pazienti COVID-19. Su queste basi, la International Society on Thrombosis and Homeostasis (ISTH) suggerisce di effettuare test di laboratorio specifici per la coagulazione per stratificare i pazienti a rischio al momento del ricovero e pianificare una profilassi anti-trombotica, a meno di controindicazioni.

### Rilevanza

Le attuali linee guida relative all'uso della TC per valutare pazienti COVID-19 raccomandano l'impiego di mdc solo in caso di necessità per prevenire possibili complicazioni, come insufficienza renale acuta o reazioni allergiche. Solitamente si procede con TC seriali senza mdc. Nei casi di insorgenza improvvisa di peggioramento clinico con dispnea o dolore al torace, il paziente potrebbe beneficiare del miglioramento vascolare che deve però essere adeguatamente diagnosticato e gestito. La lettera sottolinea come in presenza di alterazioni nella coagulazione, o in casi in cui si assista ad un improvviso peggioramento clinico, la angio-TC (che prevede mdc) dovrebbe essere presa in considerazione al posto della TC senza mdc in quanto in grado di evidenziare la presenza di un problema serio come l'embolia polmonare, che può essere potenzialmente trattabile.

Scheda redatta da: Maria Antonella Tabocchini, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

Banskota S et al.

## 15 Smartphone Apps for Older Adults to Use While in Isolation During the COVID-19 Pandemic

<http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2020.4.47372>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Riassumere in modo narrativo 15 app che possono essere di aiuto alle limitazioni fisiche e cognitive degli anziani e potenzialmente migliorare la qualità della loro vita, specialmente durante l'isolamento sociale per COVID-19.

### Metodologia

Revisione narrativa di applicazioni (app) per anziani, selezionate da Apple Store, che potevano preservare la loro salute durante i periodi di isolamento sociale. La ricerca è stata effettuata da un gruppo costituito da: un medico di emergenza, un medico in geriatria e salute digitale, uno studente di medicina, uno studente laureato in biotecnologia e altri. Le app sono state classificate, in base alle esigenze della popolazione di anziani, in 5 categorie: 1) social network; 2) medicali, con sottocategorie a) telemedicina e b) gestione delle prescrizioni; 3) salute e fitness; 4) cibi e bevande; e 5) disturbi visivi e uditivi. Le categorie 1-4 erano quelle presenti nell'Apple Store, mentre per la categoria 5, è stata effettuata una ricerca con i termini "cieco" e "non udenti". Sono state selezionate le app che avevano valutazione almeno di 4,5 e che avevano almeno 3000 recensioni su Apple Store. Ad eccezione di queste sono state incluse anche: Facetime (a causa della popolarità e dell'uso noti) e Medisafe (a causa di benefici noti della ricerca in letteratura di base).

### Risultati

Sono state individuate 15 app (dati aggiornati al 18 marzo 2020) e riassunte in base al costo e all'uso previsto: Social network (FaceTime, Skype); Medicali-Telemedicina (Teladoc, K Health, Primary Care, Doctor on Demand); Medicali-Gestione delle prescrizioni (GoodRx-Save on Prescriptions, Medisafe Medication Management); App di salute e fitness (Calm, Headspace: Meditation & Sleep, Yoga: Down Dog, Yoga: Down Dog, MyFitnessPal); Food & Drink Apps (DoorDash-Food Delivery, Instacart); Apps for Visual & Hearing-Impairment (Be My Eyes- Helping the Blind, Glide - Live Video Messenger). Le app selezionate permettono agli anziani che sono in isolamento, di rimanere collegati con i loro cari, di gestire la loro salute a distanza e le loro prescrizioni farmacologiche (questo garantisce aderenza ai trattamenti terapeutici), di mantenere il loro benessere, di ricevere le necessità alimentari, nonché di essere supportati in eventuali deficit, quali vista e udito.

### Rilevanza

È stato fornito un elenco di app che possono aiutare gli anziani in isolamento durante la pandemia COVID-19. La tecnologia mobile come le applicazioni (app) potrebbe essere uno strumento prezioso per aiutare le famiglie a rimanere in contatto e gli anziani a mantenere la loro mobilità e il loro benessere fisico e mentale, nonché essere di supporto a eventuali problemi cognitivi, visivi e uditivi.

Scheda redatta da: Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

## Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.04.001>

Articolo X Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Descrivere le manifestazioni e le più comuni anomalie polmonari riscontrabili da una radiografia (Chest X-Rays, CRX) di pazienti COVID-19 per fornire alla comunità medica uno strumento utile a combattere la pandemia.

### Metodologia

Le potenzialità della CRX nella pandemia COVID-19 vengono discusse sotto vari aspetti ed anche attraverso il confronto di referti ottenuti sia con CRX che con TC.

### Risultati

La TC è attualmente il mezzo radiologico di elezione per seguire le lesioni polmonari in pazienti COVID-19. Il lavoro sottolinea gli aspetti relativi al controllo delle infezioni legate al trasporto dei pazienti in sala TC, i problemi di decontaminazione e la disponibilità della strumentazione TC in diverse parti del mondo. A fronte di queste difficoltà, la CRX portatile rappresenta uno degli strumenti maggiormente diffusi per identificare e seguire il progredire di malattie polmonari. Lo stesso American College of Radiology (ACR) sottolinea che la decontaminazione della TC è un fattore che può seriamente creare difficoltà per la funzionalità dei Servizi di Radiologia e suggerisce l'impiego della CRX portatile, quando possibile, per minimizzare i rischi di infezione.

La CRX è certamente meno sensibile della TC nel rivelare la presenza di lesioni da COVID-19. In particolare, le opacità a vetro smerigliato evidenziate alla TC possono mostrare correlazioni difficilmente riscontrabili in CRX. Le opacità reticolari che accompagnano le regioni a vetro smerigliato sono invece spesso più facilmente apprezzabili con CRX, mentre le opacità polmonari sfocate (hazy opacities) alla CRX risultano diffuse, il che ne rende problematica l'identificazione. Solitamente le lesioni polmonari da COVID-19, così come altre di origine virale, sono bilaterali, il che le rende discriminabili da quelle batteriche. Inoltre, una delle principali caratteristiche della polmonite da COVID-19 è l'altra frequenza di coinvolgimento polmonare periferico, rispecchiando quanto accade in altri processi infiammatori. Queste opacità periferiche tendono ad essere multifocali e sono identificabili da CRX. Opacità diffuse in pazienti COVID-19 presentano alla CRX un aspetto simile a quelle di altre patologie e non sono quindi peculiari.

### Rilevanza

Il lavoro sostiene che le principali lesioni da COVID-19 possono essere identificate anche da CRX convenzionale. Inoltre, un altro fattore importante per classificare la gravità della malattia è il grado di coinvolgimento polmonare che è chiaramente evidenziabile da CRX. Sulla base di questi elementi ci si aspetta che con il progredire della pandemia la comunità medica farà sempre più spesso affidamento a CRX portatili sia a causa dell'ampia disponibilità che dei minori problemi legati alla disinfezione che possono seriamente limitare l'uso della TC.

Scheda redatta da: Maria Antonella Tabocchini, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020



**A diagnostic model for coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on radiological semantic and clinical features: a multi-center study**

<https://doi.org/10.1007/s00330-020-06829-2>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

Viene sviluppato un modello di diagnosi COVID-19 basato su “feature sematiche” radiologiche (da CT) e cliniche. Vengono presentate le prestazioni del modello su un campione di pazienti di validazione. Viene infine proposto un pratico nomogramma che combina le feature incluse nel modello studiato per definire la diagnosi.

## Metodologia

Analisi retrospettiva di 136 pazienti con polmonite (di cui 70 COVID positivi da test RT-PCR, e i restanti sempre negativi a test RT-PCR ripetuti) da 5 diversi ospedali cinesi (periodo 1/Gen-8/Feb 2020) dei quali si dispongono immagini CT (ottenute con diversi sistemi, ricostruite tutte su slice da 1-mm, con spaziatura 0.8 mm). Dalle immagini sono state individuate e estratte “feature sematiche” quantitative e qualitative con consenso da due radiologici esperti (e ignari del decorso clinico). I pazienti sono stati divisi in due coorti (in rapporto di circa 7:3 ottimizzato sulla base di studi passati): la prima (98 pazienti) è stata utilizzata per selezionare le feature e sviluppare il modello, mentre la seconda per la validazione. Le feature significative sono state selezionate con test statistici largamente consolidati. Le feature estratte sono state utilizzate in tre modelli: di sole feature cliniche, di sole feature sematiche radiologiche e combinazione delle due. È stata utilizzata un’analisi di regressione logistica multivariata per la classificazione dei tre modelli, valutate poi attraverso curva ROC e relative stime di accuratezza, sensibilità e specificità. Usato il framework statistico R.

## Risultati

Il modello scelto, dei tre testati, consiste di 3 feature radiologiche e 7 cliniche: numero totale di GGO (Ground Glass Opacity) con consolidamento nell’area periferica, presenza di segni dell’albero in fiore (tree in-bud), “offending vessel augmentation” nelle lesioni, temperatura, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, presenza di tosse e affaticamento, globuli bianchi, livello dei linfociti. Le prestazioni interessanti nella coorte di sviluppo (accuratezza, specificità e sensibilità superiori al 95%) sono piuttosto deludenti (tutte intorno al 75%) nella coorte di validazione, peraltro superate dal modello di sole feature cliniche.

## Rilevanza

Articolo interessante, approccio metodologico rigoroso e adeguatamente dettagliato. Gli stessi autori evidenziano i limiti principali: campione statistico limitato; potenziale bias legato alla selezione dei pazienti nei diversi centri utilizzati; mancanza di uno studio longitudinale con CT; nessun confronto con altri metodi (ad esempio basati su deep learning). Sorprende, vista la buona qualità dell’articolo, una modesta analisi critica delle prestazioni ottenute con i vari modelli sviluppati; il nomogramma proposto sembra peraltro indicare la minor rilevanza delle feature radiologiche rispetto a quelle cliniche, senza che questo venga discusso. Difficile condividere la conclusione degli autori sulle eccellenti performance del modello per diagnosi COVID-19.

Scheda redatta da:

Evaristo Cisbani, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

Loforte A; Gliozzi G; Martin Suarez S; Pacini D; *ASAIO Journal* (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)

## **Contributory Role of Positron Emission Tomography in a Left Ventricular Assist Device Recipient at the Time of COVID-19 Pandemic**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304393>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Preprint

### **Obiettivo**

Lo scopo del lavoro è quello di riportare il ruolo della tomografia a emissione di positroni (PET) con fluoro-desossiglucosio (18F-FDG) come contributo alla diagnosi dell'infezione da COVID-19 in particolare nel caso di pazienti asintomatici con dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD).

### **Metodologia**

Nel caso dei pazienti con LVAD è necessario prestare la massima attenzione e utilizzare approcci ponderati per il rilevamento tempestivo di infezione da COVID-19. In tale lavoro è stato esaminato un paziente maschio di 55 anni affetto da insufficienza cardiaca refrattaria allo stadio terminale a causa di una cardiomiopatia dilatativa idiopatica che ha subito un impianto HVAD e che vive in una città italiana dove sono state registrate moltissime infezioni da COVID-19. L'operazione chirurgica è stata eseguita a novembre 2016. Sono state effettuate CT e PET (18F-FDG).

### **Risultati**

Dopo l'intervento chirurgico le valutazioni di ecografia, radiografia del torace, tomografia computerizzata (CT) sono state accettabili. Il paziente è tornato a una vita quotidiana abbastanza normale. Recentemente il paziente ha chiesto un controllo della ferita. Non sono stati notati segni locali di infezione del sito percutaneo, ma erano evidenti la comparsa di rossore e di tumefazione associate al dolore del paziente nel quadrante addominale superiore sinistro. Pertanto è stata pianificata una PET (18F-FDG), eseguita urgentemente per controllare sia il tratto superficiale che quello profondo. Tale esame ha rivelato l'accumulo patologico 18F-FDG situato al secondo e terzo livello (tratto superficiale) del tunnel della trasmissione, mostrando così un pattern infiammatorio con infezione attiva locale e potenziale evoluzione in una fistola addominale sottocutanea. Inoltre, le opacità e il consolidamento del vetro smerigliato multilobulare e subpleurico erano evidenti, focalizzandosi in particolare sui lobi inferiori sinistro e inferiore destro, mostrando così un pattern di malattia polmonare interstiziale infettiva attiva che sembrava tipica dell'attuale malattia COVID-19. Una real-time PCR è stata eseguita e si è rivelata negativa, al primo esame, ma positiva 8 giorni dopo, in un secondo test anche se il paziente è stato finora asintomatico, e recentemente ha mostrato solo una tosse secca debole.

### **Rilevanza**

Il lavoro dà informazioni sull'infezione da COVID-19 in un paziente asintomatico ricevente LVAD che vive in una città con moltissime infezioni da COVID-19. Gli autori concludono che si dovrebbero adottare approcci ragionati per un rilevamento tempestivo relativamente alla delicata popolazione di pazienti sottoposti a LVAD durante le visite ambulatoriali di routine, soprattutto se essi vivono in un'area infetta da COVID-19 e se lo scopo ultimo per il trattamento di LVAD è il successivo trapianto. Questo lavoro evidenzia il valore diagnostico della scansione PET 18F-FDG nel rilevare la localizzazione e l'estensione dell'infezione ai componenti interni di LVAD.

Scheda redatta da:

Giuseppe Esposito, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

Qi X;Lei J;Yu Q;Xi Y;Wang Y;Ju S; Annals of translational medicine

## CT Imaging of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): From the Qualitative to Quantitative

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154410/>

X Articolo (Case report)  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo scopo del lavoro è quello di sottolineare l'importanza dell'imaging TC per promuovere la diagnosi e l'isolamento precoce dei pazienti affetti da COVID-19 in particolare tenuto conto anche delle tecnologie intelligenti.

### Metodologia

Gli autori hanno riportato il caso di un uomo di 30 anni presentatosi in ospedale con una storia di 3 giorni di febbre e tosse di causa sconosciuta che ha segnalato di essersi recato a Wuhan, in Cina. Sono stati eseguiti esami di real-time PCR e di TC per avere la diagnosi. Sono stati utilizzati vari trattamenti di supporto cambiati anche sulla base dei risultati ottenuti dalle TC.

### Risultati

Il risultato della real-time PCR relativamente a campioni respiratori del paziente è stato positivo per l'acido nucleico SARS-CoV-2. La TC toracica senza mezzo di contrasto subito dopo il ricovero ha mostrato opacità del vetro smerigliato e alcuni consolidamenti subpleurici nel lobo inferiore sinistro. Il paziente ha ricevuto un trattamento di supporto per due giorni dopo i quali la sua situazione era peggiorata clinicamente. La TC toracica è stata ripetuta ed ha mostrato che la polmonite progrediva con la distribuzione nei lobi inferiori bilaterali, manifestandosi prevalentemente come consolidamento. Pertanto, la strategia terapeutica è stata cambiata effettuando un trattamento aggiuntivo che ha incluso interferone e antibiotico. Il paziente ha mostrato una buona risposta riprendendosi bene. La TC toracica al *follow-up* dopo 7 e 11 giorni ha mostrato che la polmonite si era assorbita gradualmente. Gli autori sottolineano che durante il ricovero, i radiologi hanno fornito informazioni dinamiche e visibili delle lesioni polmonari con ricostruzione volumetrica tridimensionale. Dopo che campioni respiratori del paziente sono stati controllati due volte per confermare che il risultato della real-time PCR fosse negativo per l'acido nucleico SARS-CoV-2, egli è stato dimesso.

### Rilevanza

Il lavoro pone l'accento sul fatto che, sulla base della tecnologia di immagine intelligente, i radiologi potrebbero aiutare il medico a monitorare la progressione e la regressione della malattia da COVID-19 utilizzando informazioni di imaging quantitative tra cui la percentuale di lesione e i valori di densità media CT in ciascun lobo polmonare. Gli autori concludono che l'imaging TC potrebbe svolgere un ruolo più importante sulla base della tecnologia intelligente nella gestione dei pazienti con COVID-19, dalla diagnosi al monitoraggio e dal qualitativo al quantitativo.

Scheda redatta da:

Giuseppe Esposito, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020

## COVID-19: A new digital dawn?

<http://dx.doi.org/10.1177/2055207620920083>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Gli autori, partendo dal fatto che COVID-19 è particolarmente grave negli anziani e in chi ha altre patologie di base, sottolineano come i sistemi sanitari abbiano dovuto adattarsi rapidamente alla situazione in evoluzione per necessità quali quelle del triage, di trattare un elevato numero di pazienti con malattia respiratoria, di proteggere sia la forza lavoro sanitaria che gli anziani e i più vulnerabili. Il raggiungimento di questi obiettivi ha dato impulso a approcci innovativi nell'ambito della *digital health*, suddivisibili in tre grandi categorie: 1) strategie di comunicazione digitale, 2) iniziative digitali di formazione e 3) approccio digitale alla gestione dei pazienti.

### Metodologia

Si tratta di un editoriale della rivista *Digital Health*.

### Risultati

**Comunicazione:** La rapidità con cui COVID-19 si è diffuso a livello globale ha fatto scaturire un flusso continuo di nuove informazioni con nuove strategie di comunicazione digitale. Dalla grande diffusione di strumenti di messaggistica (WhatsApp; Slack), ai social media che stanno diventando molto importanti per la comunicazione professionale, attraverso piattaforme come Facebook e Twitter. Il più grande di questi gruppi in UK è il "COVID Doctors Forum (UK)" (al 23 marzo 11.354 membri). Altri mezzi sono metodologie più strutturate come i webinar. **Formazione:** durante la pandemia di Coronavirus, vi è stata da subito la necessità di una rapida istruzione della forza lavoro in campo sanitario, nonché la necessità di fornire un'istruzione al personale che ha cambiato ruolo. Ciò ha portato allo sviluppo di soluzioni digitali innovative per fornire contenuti educativi e continuità, quali lezioni virtuali, o pacchetti innovativi di *e-learning* che sono stati prodotti molto rapidamente. **Gestione del paziente:** Forse la più grande trasformazione nella *digital health* riguarda il rapido sviluppo e l'implementazione di nuovi modelli di assistenza. Questi approcci digitali sono nati dalla necessità di: proteggere i pazienti vulnerabili dall'esposizione ai rischi del recarsi in ospedale; promuovere le distanze sociali; proteggere il personale. In UK, ciò è stato promosso mediante l'approccio di consultazione in telemedicina. La stragrande maggioranza delle presenze in clinica è passata a metodi di consultazione remota, dalle consultazioni telefoniche di base alle soluzioni più complesse di telemedicina con videoconferenza, o soluzioni basate su app. Le riunioni dei team multidisciplinari sono passate dalla partecipazione di persona all'uso di Zoom e altre piattaforme per prendere decisioni complesse senza incontro fisico di numeroso personale.

### Rilevanza

L'editoriale sottolinea il fortissimo cambiamento che sta subendo il sistema sanitario per quanto riguarda lo sviluppo e l'implementazione di nuovi modi di lavoro sanitario in remoto: una nuova alba per la *digital health*.

Scheda redatta da:

Sveva Grande, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020

## Smart Technologies for Fighting Pandemics: The Techno- And Human- Driven Approaches in Controlling the Virus Transmission

<http://dx.doi.org/10.1016/j.giq.2020.101481>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Confrontare la risposta tecnologica utilizzata per controllare la trasmissione di COVID-19 dal governo cinese e dalle democrazie occidentali (USA, Regno Unito, Italia, Germania, Belgio, Paesi Bassi, Francia e Spagna).

### Metodologia

Revisione di articoli accademici (Scopus, gennaio-marzo 2020: 52 pubblicazioni), rapporti dell'OMS (da 21/01/2020: 71 rapporti) e articoli di giornale (Google News e media più diffusi: 137 articoli) su COVID-19 e tecnologie. Analisi di ricorrenza tra i principali costrutti: tre costrutti principali (identificare, isolare e mettere in quarantena) e sette costrutti aggiuntivi (risposta iniziale, governance, utilizzo della tecnologia intelligente, problemi di privacy, lockdown, attivismo, condivisione delle informazioni e infodemia).

### Risultati

L'approccio cinese è guidato dalla tecnologia, mentre l'approccio nelle democrazie occidentali è guidato dall'uomo. CINA. Il consolidato sistema di sorveglianza ha permesso una immediata e rigida sorveglianza attiva, effettuata anche con droni equipaggiati con telecamere e sistemi di riconoscimento facciale basati su Intelligenza Artificiale (per identificare). L'isolamento e la quarantena sono stati assicurati dal controllo degli spostamenti per mezzo dei telefoni cellulari. DEMOCRAZIE OCCIDENTALI. La privacy ha imposto solo la possibilità di utilizzare dati anonimi e aggregati per identificare eventuali focolai. La mancanza di coordinamento tra i diversi dipartimenti e i governi regionali e nazionali ha limitato il potenziale di isolare rapidamente gli infettati. La quarantena ha fatto affidamento sia confinamenti tecnologici che su confinamenti controllati dall'uomo.

Anche nei sette costrutti aggiuntivi si riflette la differenza tra Cina e Occidente, ad esempio: la "governance" centralizzata della Cina ha favorito un rapido coordinamento con le città, mentre questo non è avvenuto nelle democrazie occidentali a causa del decentramento di potere tra le città e i governi nazionali; le "tecnologie intelligenti" in Cina sono implementate ovunque, senza vincoli di "privacy", mentre nei Paesi occidentali sono implementate in solo modo selettivo e tenendo conto delle regolamentazioni sulla "privacy".

### Rilevanza

Si è messo in evidenza che, per controllare la trasmissione di COVID-19, la Cina ha adottato un approccio guidato dalla tecnologia mentre le democrazie occidentali hanno fatto affidamento su un approccio guidato dall'uomo. Si è rilevato però che un approccio guidato dalla tecnologia può essere più efficace nel controllo della pandemia.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020

Biaoyang Lin et al., OMICS 2020 Apr 20.

## COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): Opportunities and Challenges for Digital Health and the Internet of Medical Things in China

<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/omi.2020.0047>

DOI: 10.1089/omi.2020.0047

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Preprint

### Obiettivo

L'attuale pandemia di COVID-19, causa di grave sindrome respiratoria, che è iniziata da un focolaio a Wuhan e successivamente si è diffusa in altre parti della Cina, ha portato grandi sfide alle infrastrutture sanitarie anche in Cina. La pandemia ha fornito una vera base per testare sul campo i concetti e le pratiche tecnologiche recentemente emergenti, in particolare l'*Internet of Medical Things* (IoMT) e il *digital health* (DH). La pandemia ha anche fatto emergere enormi interessi sull' IoMT e il DH da parte di una vasta gamma di attori, quali quelli dell'ICT, della finanza tecnologica, dei governi e delle agenzie di regolamentazione. L'obiettivo dell'editoriale è di entrare in merito a questi cambiamenti importanti causati dalla pandemia di COVID-19 ed evidenziare le diverse opportunità e sfide emerse, con particolare riferimento alla Cina.

### Risultati

Dall' editoriale si evidenzia come durante la pandemia, si sia aperto un importante spazio di innovazione per le tecnologie emergenti. Ad esempio, le consultazioni in telemedicina alimentate dalla rete 5G e le discussioni di casi offerte da esperti hanno consentito cure mediche e risposte importanti. Viene inoltre evidenziato che ci sarà uno sviluppo accelerato della telemedicina 5G in Cina, poiché sia i medici che la gestione ospedaliera hanno imparato ad apprezzare i benefici delle tecnologie 5G per i pazienti, specialmente nelle aree remote e senza risorse. Allo stesso tempo, sono necessari degli importanti approfondimenti di ricerca. Questi includono, ad esempio: (a) la ricerca sul rapporto costo-efficacia del DH e dell'IoMT e il modo migliore per bilanciare le priorità di salute locale/planetaria (inclusi gli aspetti di giustizia sociale nel corso dell'attuazione comunitaria del DH); (b) l' applicazioni dell'IoMT negli studi clinici e nello sviluppo di farmaci per COVID-19, ad esempio, per misurare i risultati dei farmaci in tempo reale in contesti di vita reale; (c) le metodologie per mantenere la governance informata in modo critico, come richiesto da tutte le tecnologie e applicazioni emergenti per l'assistenza sanitaria del 21 ° secolo.

### Rilevanza

Contributo interessante focalizzato sull'ICT, che evidenzia come nuove tecnologie come l'IoMT e il DH siano rapidamente passate in ambito medico dalla teoria alla applicazione pratica proprio a causa dello scoppio della pandemia. Interessanti per gli studiosi, utili ed esportabili inoltre le considerazioni sulle applicazioni dell'IoMT e il DH in Cina.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020

## Review of Artificial Intelligence Techniques in Imaging Data Acquisition, Segmentation and Diagnosis for COVID-19

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32305937>

DOI: 10.1109/RBME.2020.2987975 e arXiv:2004.02731v2

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Preprint

### Obiettivo

Rassegna degli studi della comunità del medical imaging rafforzato da Intelligenza Artificiale (AI) con particolare attenzione ad AI e imaging X-ray e Computed Tomography (CT).

### Metodologia

Vengono introdotte le principali piattaforme di imaging con supporto AI dedicate al COVID-19; riassunti i metodi più popolari che utilizzano machine learning nel workflow di imaging; presentati i principali dataset pubblici disponibili; discussi problemi aperti e sfide. I lavori esaminati sono precedenti al 1 aprile 2020 e si richiamano anche lavori rilevanti degli anni scorsi.

### Risultati

Tabelle riassuntive utili per un rapido quadro dei metodi in uso. Vengono considerate tutte le fasi dell'esame CT in cui AI può essere di supporto. Contactless Workflow: utilizzo di telecamere, sensori di pressione e camere termiche (FIR) con elaborazione AI per posizionare scanner/paziente in modo ottimale, senza l'intervento ravvicinato dell'operatore. Segmentazione immagini; si menzionano diversi metodi AI; le tecniche più utilizzate sono varianti della rete U-Net; promettente il metodo basato su "attention mechanism". Supporto allo screening con radiografie: le tecniche di AI analizzate offrono performance promettenti, ancora non generalizzabili, causa il limitato numero di pazienti coinvolti. Supporto diagnosi/early screening della CT: i modelli analizzati si basano su reti CNN, UNet, ResNet, tecniche di Random Forest (combinare in vario modo). Il lavoro sul dataset più consistente (oltre 3000 pazienti) riporta sensibilità e specificità superiori al 90% mentre una rete VB-Net su circa 2700 pazienti abbassa la specificità a ~83%. È riportato anche un lavoro (degli stessi autori) per classificare la severità della patologia. *Follow-up* con CT: non ci sono al momento studi rilevanti. Dataset pubblici: numero di immagini e qualità non adeguati per un utilizzo efficace. Gli autori infine evidenziano nell'integrazione sinergica di immagini, dati clinici e di laboratorio una delle potenzialità più promettenti per le tecnologie di AI.

### Rilevanza

Buona review, con un gran numero di lavori recentissimi (molti preprint) presi in considerazione, dei quali vengono riassunti metodologia e principali risultati; non viene però offerta una analisi critica e/o confronto approfondito ove applicabile. Condivisibile la discussione sulla necessità di migliorare qualità e quantità dei dati utilizzati per rendere i risultati clinicamente utilizzabili e l'importanza di approfondire gli studi sull'incertezza nelle prime fasi della malattia dove le evidenze radiologiche sono generalmente negative.

Scheda redatta da: Evaristo Cisbani, CN TISP ISS

il 25 aprile 2020





The background features several stylized virus particles. On the left, a large pink virus with multiple protrusions is partially visible. On the right, a large orange virus with similar protrusions is partially visible. In the center, there are several light blue, outline-style virus particles of various shapes and sizes.

area

---

# TELEMEDICINA



## Phototherapeutic approach to dermatological patients during the 2019 Coronavirus pandemic: Real-life Data from the Italian Red Zone

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.19145>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19145>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Nei dipartimenti di dermatologia è stato disposto di ammettere solo pazienti con trattamenti urgenti o sottoposti a terapia immunosoppressiva cronica. Per questo è fondamentale mantenere i servizi di fototerapia per i pazienti immunosoppressi che non possono accedere ad altri trattamenti e la Società Italiana di Dermatologia dal 24 febbraio ha prodotto una serie di vademecum. Gli autori descrivono i loro protocolli di fototerapia prima e durante la dichiarazione di zona rossa in Italia (12 marzo), nell'Istituto Dermatologico San Gallicano di Roma.

### Metodologia

Il nuovo protocollo per ridurre al minimo l'esposizione a CoV-19 è basato sulle 3T: Telemedicina: i pazienti che devono recarsi in visita, il giorno precedente saranno sottoposti a pre-triage telefonico per indagare su eventuali sintomi e/o contatti/viaggi a rischio; Triage: i pazienti che superano il pre-triage possono accedere all'ospedale e saranno sottoposti a ulteriore triage in presenza, per verificare i criteri CoV-19 pre-triage; Trattamento: dopo esame medico, i pazienti vengono sottoposti a fototerapia (UVA1 o NB UVB) erogata solo da pannelli dotati di 13 lampade e non da cabine difficili da disinfettare. I pazienti nella stanza della fototerapia sono disposti a distanza di sicurezza di 2-3 metri e gli operatori sanitari e i dermatologi sono in un'altra stanza. I pazienti <19 possono ricevere la prescrizione dopo la valutazione teledermatologica a casa via Skype.

### Risultati

Prima del 12 marzo si avevano: 117 pazienti in trattamento con NB UVB, 6 pazienti con PUVA, 4 con UVA1, 7 con luce monocromatica a eccimeri 308 nm. I trattamenti sono stati riassegnati in base a priorità su morbilità, gravità e rischio della malattia o eritroderma (emergenza dermatologica). Dove possibile sono stati interrotti i trattamenti di fototerapia e convertiti in trattamenti farmacologici. A causa degli effetti immunosoppressori della PUVA, i pazienti sottoposti a questo trattamento sono stati sottoposti a NB UVB. I pazienti sottoposti a UVA1 sono passati a NB UVB per ridurre il numero di visite (5 vs. 3) e anche perché i letti UVA1 sono difficili da disinfettare in modo efficiente. Dopo queste decisioni, solo 38 pazienti continueranno NB UVB (31 con psoriasi, 10 con parapsoriasi/micosi fungoide e 3 con dermatite atopica).

### Rilevanza

Si è messo in evidenza che la fototerapia durante COVID-19 rappresenta una risorsa importante per il trattamento di pazienti dermatologici immunosoppressi. Per questo gli operatori sanitari e i dermatologi dovrebbero seguire attentamente le raccomandazioni preventive disposte per il COVID-19.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

## Head and Neck Virtual Medicine in a Pandemic Era: Lessons From COVID-19

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.26174?af=R>

DOI: 10.1002/hed.26174

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  viewpoint

### Obiettivo

Il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 ha presentato al mondo e ai medici una sfida unica per la salute pubblica. Alla luce della sua elevata trasmissibilità e del grande onere per il sistema sanitario, molti ospedali e studi hanno optato per la cancellazione di interventi chirurgici elettivi al fine di mobilitare risorse, razionare i dispositivi di protezione individuale e proteggere i pazienti dal virus. La chirurgia oncologica del cancro alla testa e al collo è particolarmente colpita da questi cambiamenti e limitazioni per via della peculiarità del settore medico. Il primo obiettivo di questo *viewpoint* è quello di discutere le difficoltà e le sfide affrontate in questo particolare periodo di difficoltà in questo settore. Il secondo obiettivo è quello di evidenziare l'utilità della telemedicina come una potenziale strategia per consentire ai medici di mantenere una continuità dell'assistenza.

### Metodologia

La metodologia nel *viewpoint* è sostenuta da una adeguata rassegna di letteratura scientifica aggiornata al momento dell'esplosione della pandemia. Lo strumento principale utilizzato nella metodologia consiste nella raccolta e la testimonianza di evidenze.

### Risultati

Lo studio evidenzia in primo luogo le difficoltà in cui si sta operando in questo momento nel settore medico della chirurgia oncologica del collo e della testa. In secondo luogo vengono evidenziate le sfide ed i cambiamenti tenuti in questo settore in questo momento. Tra le nuove sfide emerge quella dell'impiego della telemedicina. Lo studio rileva la disponibilità di linee guida specifiche (riportandole in bibliografia) e l'utilità della telemedicina, come ad esempio con la televisita applicata alla fase post-operatoria, oppure come strumento di sorveglianza dei pazienti oncologici a casa.

### Rilevanza

Interessante studio focalizzato del settore della chirurgia oncologica della testa e del collo. Lo studio evidenzia come anche questi settori abbiano particolarmente risentito del clima di restrizioni, per via dell'epidemia, ed in particolare come anche qui la telemedicina possa dare il suo contributo per garantire una continuità della cura. Sicuramente il contributo rappresenta uno spunto importante al vivace dibattito che ruota attorno all'utilizzo della telemedicina in diversi ambiti in questo momento.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

## Teleurology in the Time of COVID-19 Pandemic: Here to Stay?

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32298686>

DOI: <https://doi:10.1016/j.urology.2020.04.004>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'articolo evidenzia come una pandemia sia uno scenario dinamico, che richiede la riorganizzazione e la flessibilità della prestazione sanitaria. La telemedicina rappresenta uno strumento utile ed efficace per raggiungere questo obiettivo. Lo studio si focalizza sull'impiego della telemedicina nel settore urologico ed ha come obiettivo la valutazione dell'implementazione della telemedicina in un Dipartimento di Urologia del Nord Italia durante lo scoppio della pandemia di COVID-19.

### Metodologia

Nella metodologia dello studio si evidenzia come tutte le attività cliniche ambulatoriali, durante le 4 settimane successive al blocco nazionale (9 marzo-3 aprile 2020), presso il Dipartimento di Urologia della Provincia di Trento, Italia, sono state riviste e classificate. Il personale esperto ha esaminato i registri elettronici, selezionando se gli appuntamenti dovevano essere annullati o confermati tramite tele-consultazione o visita faccia a faccia. Sono stati studiati dei parametri per monitorare l'efficacia della televisita.

### Risultati

Lo studio evidenzia come complessivamente, 415 pazienti su 928 (45%) in programma hanno annullato da soli il loro appuntamento in clinica o sono stati cancellati dai membri del personale. I restanti 523 (55%) casi sono stati sottoposti a tele-screening, 295 (56%), e visite frontali, 228 (44%). Il tasso di visite faccia a faccia è diminuito dal 63% al 9% durante le prime 4 settimane. Nel caso delle visite faccia a faccia il 74% delle visite ha riguardato sospette neoplasie ricorrenti o di nuova insorgenza o condizioni cliniche potenzialmente pericolose (sintomi urinari gravi o calcoli urinari complicati o infezione).

### Rilevanza

Interessante studio relativo ad una esperienza sul campo di una applicazione di teleurologia. Il contributo scientifico evidenzia che, sebbene una parte della visita faccia a faccia sia stata preservata principalmente per sospette neoplasie o condizioni potenzialmente letali, la telemedicina ha dimostrato comunque un approccio pragmatico che consente uno screening efficace dei casi e una protezione adeguata per i pazienti ed i medici.

Scheda redatta da: Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

## Departmental Experience and Lessons Learned With Accelerated Introduction of Telemedicine During the COVID-19 Crisis

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32301818>

DOI: 10.5435/JAAOS-D-20-00380

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Il contributo scientifico è una rassegna focalizzata in tre aree di ricerca: il *preparedness*, le tecnologie di supporto, la telemedicina. Nonostante lo sviluppo delle tecnologie digitali in sanità, la telemedicina non ha registrato precedentemente all'epidemia un diffuso utilizzo. Gli autori a partire da questa considerazione sottolineano come durante la pandemia di COVID-19, i sistemi sanitari hanno iniziato la pianificazione della gestione delle crisi e come la telemedicina a questo punto abbia iniziato a rappresentare una soluzione concreta. L'obiettivo dello studio è evidenziare ciò nel caso specifico di un dipartimento di chirurgia ortopedica.

### Metodologia

Lo studio utilizza una rassegna di 20 recenti contributi scientifici come base scientifica. Sulla base dell'esperienza nell'utilizzo di un'architettura telemedica configurata in un dipartimento di chirurgia ortopedica, si forniscono indicazioni ai medici che desiderano implementare la telemedicina; tali indicazioni sono supportate dalla *medical-knowledge* fornita dalla rassegna.

### Risultati

Lo studio, come primo prodotto evidenzia come per allocare correttamente le risorse e prevenire l'esposizione ai virus, mantenendo un'efficace assistenza ai pazienti, in un dipartimento di chirurgia ortopedica, si sia riusciti ad implementare un programma di telemedicina in soli 5 giorni. Come secondo prodotto l'articolo fornisce istruzioni pratiche basate anche sulla esperienza diretta, per i medici che desiderano implementare la telemedicina durante la pandemia di COVID-19. Da un lato si è evidenziata la rapidità con cui si riesce a raggiungere un elevato volume clinico, dall'altro si è sottolineato, come sia fondamentale comprendere i fattori chiave associati a un'introduzione accelerata della telemedicina per la continuazione sicura ed efficace dell'assistenza ortopedica durante questa pandemia.

### Rilevanza

Interessante rassegna che tocca tre settori della ricerca medica: il *preparedness*, la telemedicina e le tecnologie di supporto. Lo studio è particolarmente utile perché, a partire da una esperienza pratica riporta delle indicazioni utili sullo sviluppo di programmi di telemedicina in questo periodo di emergenza sanitaria.

Scheda redatta da: Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

## Telehealth Transformation: COVID-19 and the Rise of Virtual Care

<http://dx.doi.org/10.1093/jamia/ocaa067>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Attraverso esempi tratti da organizzazioni sanitarie statunitensi, il lavoro descrive il ruolo svolto dalla teleassistenza (*telehealth*) nella trasformazione della prestazione sanitaria durante la pandemia COVID-19.

### Metodologia

Vengono esplorati e discussi i cambiamenti a persone, processi e tecnologie in ambito di prestazione sanitaria, che avvengono nelle 3 fasi della pandemia: 1) cure ambulatoriali durante il soggiorno a casa; 2) ondata iniziale di cure ospedaliere per COVID-19; 3) Recupero post-pandemia.

### Risultati

Fase 1: cure ambulatoriali durante il soggiorno a casa ("Stay-at-home"). Per ridurre la percentuale di cure in presenza, si garantiscono visite cliniche di persona solo ai pazienti che non possono accedere alla tecnologia di telemedicina o che hanno motivazioni cliniche urgenti. Le video-visite passano da  $<100/die$  a  $>600/die$ .

Fase 2: ondata iniziale di cure ospedaliere per COVID-19. La telehealth consente al personale, anche a quello in quarantena, di lavorare in remoto, sostituendo i servizi in presenza, e le tecnologie mobili (tablet o smartphone) fornite dalle strutture, permettono ai pazienti di comunicare con famiglie e amici. Ad es. nella Duke University, si è creato un servizio pneumologico/intensivista virtuale (Tele-ICU) per gestire in remoto i pazienti intubati: i medici sono in grado di vedere le impostazioni del ventilatore, l'attività respiratoria dei pazienti e di consultare in remoto il team al posto letto, riducendo al contempo il rischio di esposizione e risparmiando i DPI.

Fase 3: recupero post-pandemia. Non si conosce ancora questa fase, ma è probabile che ci sarà un incremento della domanda di assistenza, dovuta a tutte le prestazioni interrotte e probabilmente anche a complicanze di condizioni non gestite. Il coinvolgimento proattivo dei pazienti verso la telehealth può aiutare un sistema sanitario a gestire efficacemente queste contingenze. In particolare, i sistemi sanitari dovrebbero lavorare adesso per creare un'infrastruttura di telehealth forte e sostenibile, che consenta un uso più efficiente dello spazio e del personale ospedaliero, preservando adeguatamente la sicurezza e la privacy e rivalutando i modelli di rimborso.

### Rilevanza

La pandemia COVID-19 negli Stati Uniti ha favorito una rapida adozione della telehealth. Bisogna però tener conto che una valutazione completa dei punti di forza e di debolezza della telehealth richiede ulteriori studi sugli esiti clinici, sul ritorno finanziario per i pagatori e la società, sul miglioramento dell'esperienza del paziente e sul benessere del fornitore, quando la crisi sarà terminata.

Scheda redatta da:

Sandra Morelli, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020

Xiangming Meng et al., *Am J Otolaryngol* 2020 Apr 4;102476.

### Smartphone-enabled Wireless Otoscope-Assisted Online Telemedicine During the COVID-19 Outbreak

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32305252>

DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102476

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 ha presentato al mondo e ai medici una sfida unica per la salute pubblica. Alla luce della sua elevata trasmissibilità e del grande onere per il sistema sanitario, molti ospedali e studi hanno optato per la cancellazione delle visite. I dipartimenti di otorinolaringoiatria, in particolare, in considerazione del fatto che il virus colpisce particolarmente naso e gola, sono molto a rischio. Dei modelli di tele visita in questo ambito sono fortemente necessari. In considerazione di quanto premesso emerge in modo chiaro l'obiettivo dello studio: illustrare un modello di tele visita in otorinolaringoiatria proposto in Cina.

#### Metodologia

La metodologia nella lettera è sostenuta da una adeguata rassegna di letteratura scientifica aggiornata al momento dell'esplosione della pandemia. Attraverso una descrizione rigorosa: (a) viene affrontata l'architettura della tele visita nell'applicazione di otorinolaringoiatria; (b) viene in modo particolare descritto un otoscopio *wearable* collegato ad una App (anche attraverso il supporto di immagini).

#### Risultati

Il modello di tele visita proposto in Cina permette sia una continuità della cura e diagnosi, sia una minimizzazione del rischio per le strutture ospedaliere. Un componente chiave di questa tele visita è l'otoscopio *wearable* collegato in una App che viene anche descritto in modo particolareggiato sia per quanto riguarda gli aspetti sensoristici, sia per quanto riguarda il software. Lo studio evidenzia anche i limiti dell'applicazione della tele visita in alcuni territori della Cina, che soprattutto per quanto riguarda gli aspetti di *tele-imaging* tramite l'App, necessita di un'adeguata connessione ad internet, non sempre accessibile.

#### Rilevanza

Interessante studio focalizzato del settore della otorinolaringoiatria. Tale settore medico è oggetto di criticità in questo periodo per via dell'alto rischio di infezione delle vie nasali ed orali. I sistemi di tele visita sono pertanto anche in questo ambito molto incoraggiati. Lo studio riporta un approccio, basato anche su una App e un otoscopio *wearable* collegato *wireless*, che è di grande utilità per i ricercatori operanti in questo settore.

Scheda redatta da: Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020



## Teledermatology in the Era of COVID-19: Experience of an Academic Department of Dermatology

[https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)30661-7/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30661-7/abstract)

DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.048

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

L'adeguatezza dei modelli emergenti di visita telemedica, la velocità di risposta delle infrastrutture ospedaliere e la familiarità della popolazione con le tecnologie, stanno entrando in gioco in questo momento in tutte le aree coinvolte dall'epidemia di COVID-19. Il prodotto editoriale è focalizzato in ambito telemedico ed ha proprio come obiettivo esaminare queste problematiche interconnesse in un particolare settore: la dermatologia. In particolare il primo obiettivo dello studio è quello di analizzare come queste architetture possono essere fondamentali nel momento del *lock-down* anche in dermatologia. Il secondo obiettivo che hanno gli autori è quello di riportare, attraverso la propria esperienza nella Yale Medical School, il proprio modello di intervento dermatologico che si è evoluto a partire da una completa assenza di un servizio di teledermatologia

### Metodologia

La metodologia utilizza lo strumento della descrizione e della narrazione sequenziale dei fatti per raggiungere gli obiettivi proposti nello studio. Pertanto vengono elencati i passaggi e le azioni effettuate per creare un servizio di teledermatologia dal nulla. Una *flow-chart* molto utile è riportata a supporto descrittivo.

### Risultati

Il primo importante risultato, descritto attraverso una *flow-chart* è il modello di televisita. Il secondo risultato importante è rappresentato dalle performance delle televisive descritte anche con supporto graficale da cui si evidenzia quanto segue. Entro la prima settimana, gli uffici hanno completato 225 visite di teledermatologia, mentre sono state quasi sostanzialmente eliminate quelle in presenza. Le visite di telemedicina sono aumentate del 191% nella seconda settimana e quasi 500 visite sono state completate solo nella terza settimana. Dopo tre settimane sono state completate 1148 visite di teledermatologia, a fronte, sottolineano gli autori, di meno di cinque visite in presenza.

### Rilevanza

Interessante studio focalizzato del settore della dermatologia. In questo settore dove un ruolo importante è svolto dall'*imaging*, la telemedicina stava già dando un prezioso contributo: sono molti anni che si parla infatti di teledermatologia. Tuttavia lo studia testimonia come anche in questo settore è stato possibile registrare un ulteriore passo in avanti per via della pandemia, soprattutto in quei dipartimenti dove la teledermatologia non era mai stata utilizzata.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

## Embracing Telemedicine Into Your Otolaryngology Practice Amid the COVID-19 Crisis: An Invited Commentary

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32307192>

DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102490

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Commentary

### Obiettivo

L'attuale emergenza sanitaria pubblica causata dalla pandemia di COVID-19, ha richiesto pure al settore medico dell'otorinolaringoiatria di passare rapidamente dai servizi faccia a faccia convenzionali alla fornitura di servizi di telemedicina. Il *commentary* ricorda come in USA, i centri per l'assistenza sanitaria statale e medica (CMS), del Dipartimento di salute e servizi umani (DHHS) abbiano pubblicato delle linee guida il 30 marzo 2020, ampliando ulteriormente l'accesso ai servizi di telemedicina di Medicare\* in modo che i beneficiari di Medicare possano ricevere una gamma più ampia di servizi dagli otorinolaringoiatri senza dover recarsi in una struttura sanitaria. L'obiettivo del *commentary* è quello di evidenziare l'orientamento di Medicare\* per i servizi di telemedicina ed invitare la comunità scientifica e dei medici ad aprirsi al mondo della telemedicina.

\* Medicare è il nome dato ad un programma di assicurazione medica amministrato dal governo degli Stati Uniti, riguardante in particolare le persone dai 65 anni in su.

### Metodologia

La metodologia nel *commentary*, per raggiungere l'obiettivo, di fatto prende in considerazione alcune evidenze di cambiamenti regolatori del servizio sanitario americano che toccano aspetti assicurativi, finanziari e di opportunità delle nuove cure, che possono essere erogate con servizi telemedici.

### Risultati

Il primo importante prodotto dello studio è rappresentato da una breve, ma essenziale rassegna, delle nuove opportunità della telemedicina in otorinolaringoiatria offerte dai nuovi orientamenti, di apertura verso la telemedicina, dell'impianto regolatorio (vedi Medicare) e normativo americano in ambito sanitario. Il secondo prodotto è rappresentato dalla disamina dei requisiti, che deve possedere l'architettura telemedica, e dalla interessante codifica, dei diversi servizi che possono essere erogati, per prevedere un opportuno rimborso (un eterno tallone di achille della telemedicina).

### Rilevanza

Interessante prodotto editoriale su invito della rivista americana più importante nel settore dell'otorinolaringoiatria. Sulla base di alcune evidenze, sia tecnologiche che di opportunità del sistema di assicurazione medica americano, lo studio fornisce anche un invito al mondo dell'otorinolaringoiatria ad aprirsi alle opportunità della telemedicina.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020

## Tele(oral)medicine: A New Approach During the COVID-19 Crisis

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13364>

DOI: 10.1111/odi.13364

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

La recente pandemia di COVID-19 e le linee guida statali in USA hanno limitato l'accesso dei pazienti ai servizi dentali, inclusa la medicina orale, nonché la continuità dell'educazione clinica in medicina orale. Ciò ha richiesto attenzione immediata da parte sia dei clinici che degli educatori. L'obiettivo della lettera è in primo luogo quello di riportare le opportunità della telemedicina in questo settore, ed in secondo luogo, quello di descrivere le modalità di impiego della telemedicina che vengono utilizzate dagli autori.

### Metodologia

La metodologia poggia le basi sulle sorgenti documentali in USA (principalmente Web), di indirizzo verso l'uso della telemedicina in generale, e nello specifico in questo ambito della medicina orale. Tali basi vengono quindi utilizzate anche per sostenere le opinioni e le considerazioni degli autori.

### Risultati

Gli autori illustrano come ai pazienti vengano fornite istruzioni specifiche su come prepararsi alla visita. Il personale tecnico non medico può partecipare all'allestimento di una prova prima della consultazione per facilitare il collegamento video con lo specialista di medicina orale. Quando si utilizza Zoom, i pazienti vengono collocati in una sala d'attesa virtuale protetta da password fino a quando il medico non è pronto ad ammetterli all'incontro, il che impedisce qualsiasi rischio di sovrapposizione virtuale con un'altra visita. Nell'effettiva sessione di televisita il paziente fornisce verbalmente il consenso informato all'inizio della visita. Dopo aver ascoltato il paziente gli viene chiesto di disinfettare le mani e di ritrarre le labbra/ le guance con una mano o un dispositivo (es. l'abbassalingua o l'impugnatura di un cucchiaino) mentre si dirige una fonte di luce (preferibilmente a LED) utilizzata per l'ispezione. In alcuni casi vengono richieste delle foto da inserire nelle cartelle cliniche elettroniche insieme alle note sullo stato di avanzamento, raccolte durante la televisita.

### Rilevanza

Contributo interessante. Già in altri lavori recensiti su COVID Contents è emersa l'utilità della telemedicina nella medicina orale. È interessante notare come anche in questo studio si evidenzia la possibilità di utilizzare anche gli strumenti disponibili nei social media, per la creazione di nuovi sistemi di telemedicina. Gli autori evidenziano, tra l'altro, che durante questa crisi di COVID-19, il governo federale ha autorizzato l'uso di video consulti con sistemi quali Facebook Messenger, Google Hangouts, Skype, Zoom e altri.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020

Michael Tran Duong et al., J Am Geriatr Soc 2020 Apr 20.

## Caregiving at a Physical Distance: Initial Thoughts for COVID-19 and Beyond

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.16495>

DOI: 10.1111/jgs.16495

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Lo studio è focalizzato sull'anziano fragile. La maggior parte dei soggetti anziani con disabilità fisiche o cognitive necessitano di un'attenta cura fisica per svolgere attività di vita quotidiana. Ciò rappresenta una sfida unica in questo periodo di distanziamento fisico e sociale reso necessario dalla pandemia di COVID-19. Gli autori si interrogano su come si riesca a raggiungere un equilibrio tra assistenza fisica in presenza e distanziamento sociale a casa e nelle strutture di cura. Come conseguenza di questo quesito vengono esaminati gli scenari possibili per rispondere in modo completo, provando ad impostare e fornire delle prime riflessioni su come gettare le basi di un'assistenza con adeguato distanziamento sociale, raccogliendo idee da evidenze emerse nell'attuale fase storica della sanità pubblica e dalla telemedicina.

### Metodologia

La metodologia, che poggia su una solida base di letteratura scientifica, si propone di raggiungere l'obiettivo articolando lo studio in 4 sezioni: (a) interazione fisica a casa; (b) interazione virtuale a casa; (c) la vita in strutture di assistenza di lungo termine; (d) la permanenza in ospedale.

### Risultati

Gli autori per quanto riguarda i pazienti fragili a casa (a) elencano alcune regole per garantire un'adeguata igiene ed evidenziano l'importanza di una utile interazione sociale virtuale (b). Secondo gli autori: il personale delle strutture di assistenza a lungo termine (c) può essere incoraggiato a lavorare in remoto/a orari ridotti; la comunicazione virtuale può essere una soluzione praticabile per il personale, la famiglia, gli operatori sanitari e i residenti disabili. Gli autori evidenziano inoltre che: le persone ospedalizzate con disabilità (d) sono a rischio di delirio, influenzando le attività individuali e ospedaliere, e che l'aumento delle interazioni tra pazienti e operatori sanitari con tablet e smartphone riduce la durata e l'impatto di queste problematiche.

### Rilevanza

Contributo interessante che si interroga su come l'anziano fragile con disabilità fisiche o cognitive possa essere seguito al meglio, con le tecnologie attualmente a disposizione, nel rispetto del distanziamento sociale e delle sue necessità.

Scheda redatta da:

Daniele Giansanti, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020



area

---

# **TERAPIA FARMACOLOGICA**



John B. Moore, Carl H. June *Science* 17 Apr 2020

## Cytokine release syndrome in severe COVID-19

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/16/science.abb8925>

DOI:10.1126/science.abb8925

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Il Tocilizumab è stato inizialmente approvato per le sindromi reumatiche, quindi per la CRS nei pazienti sottoposti a terapia con cellule T CAR e ora viene ulteriormente riproposto per la pandemia COVID-19. È possibile che le terapie dirette IL-6 vengano utilizzate nelle future pandemie.

### Metodologia

Nel *signaling* trans, alte concentrazioni circolanti di IL6 si legano alla forma solubile di IL-6R (sIL-6R), formando un complesso con un dimero gp130 potenzialmente su tutte le superfici cellulari. Il risultante *signaling* IL-6 - sIL-6R - JAK-STAT3 viene quindi attivato in cellule che non esprimono mIL-6R, come le cellule endoteliali. Ciò si traduce in una "tempesta di citochine" sistemica che coinvolge la secrezione del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), la proteina *chemo attractant* monocita -1 (MCP-1), IL-8 e IL-6 addizionale, nonché una ridotta espressione di E-caderina cellule endoteliali. Il VEGF e la ridotta espressione della E-caderina contribuiscono alla permeabilità e alla perdita vascolare, che partecipano alla patofisiologia dell'ipotensione e della disfunzione polmonare nell'ARDS.

### Risultati

Studi clinici controllati sono in corso in tutto il mondo per testare gli antagonisti di IL-6 e IL-6R per la gestione dei pazienti con COVID-19 con gravi complicanze respiratorie. Un problema da risolvere è se ci sarà un'efficacia differenziale tra gli antagonisti dell'IL-6 e gli antagonisti dell'IL-6R. Rilevante per questo è che gli inibitori dell'IL-6R possono sopprimere sia il *signaling* cis che trans, nonché la presentazione trans, 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 per ridurre al minimo i requisiti per le cure avanzate. L'obiettivo a lungo termine dovrà includere un focus sullo sviluppo di antivirali e vaccini che prevengono o migliorano l'infezione

### Rilevanza

Precauzioni da considerare, data l'urgenza globale di mitigare la pandemia di COVID-19. Nelle ARDS associate alla sepsi vengono spesso somministrati corticosteroidi. Tuttavia, l'uso di corticosteroidi nei pazienti con SARS e MERS non ha ridotto la mortalità e ha comportato una ritardata clearance virale. L'indicazione dell'OMS è attualmente quello di evitare corticosteroidi sistemici nei pazienti COVID-19. Il blocco di IL-6 provoca anche una rapida riduzione dell'IL-10 sierico, una citochina immunosoppressiva secreta dai macrofagi, che può aumentare la clearance virale.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 22 aprile 2020

Feldmann M, Maini RN, Woody JN et al., *The Lancet*, Advanced Search PMID 32278362

### **Trials of Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy for COVID-19 Are Urgently Needed**

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30858-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8)

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Comment

#### **Obiettivo**

Scopo principale di questo commento è supportare il disegno di studi clinici basati sull'utilizzo di una terapia contro il tumor necrosis factor (TNF) in pazienti COVID-19.

#### **Metodologia**

Il commento si basa sulla raccolta di letteratura di recentissima pubblicazione riguardante la consistente risposta infiammatoria che accompagna le forme più severe di COVID-19 e l'utilizzo di una terapia anti-TNF per la cura di patologie infiammatorie autoimmuni, quali l'artrite reumatoide, le malattie infiammatorie intestinali e la spondilodite anchilosante.

#### **Risultati**

A supporto di trial clinici basati sull'utilizzo di una terapia anti-TNF vengono riportati i seguenti dati: 1) nell'ambito del cytokine storm che caratterizza i casi più severi di COVID-19, i livelli di espressione di TNF sono molto elevati; 2) studi preclinici basati sull'utilizzo di anticorpi anti-TNF per la cura di RSV (severe respiratory syncytial virus) e dell'influenza hanno dato buoni risultati; 3) è stato osservato che il blocco del TNF determina anche un rapido decremento di altre citochine infiammatorie (IL-6 e IL-1), di molecole di adesione e del fattore di crescita vascolare che nell'insieme giocano un ruolo importante nella permeabilità vascolare che accompagna l'artrite reumatoide in fase attiva; 4) pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali in terapia con anticorpi anti-TNF che hanno contratto COVID-19 hanno avuto un decorso non peggiore di quelli trattati con altri farmaci, anche se al momento non ci sono dati sufficienti che consentano di concludere che hanno avuto un esito migliore.

#### **Rilevanza**

I dati raccolti in letteratura sembrano dare sufficienti evidenze a supporto di trial clinici basati sull'utilizzo di anticorpi anti-TNF in pazienti COVID-19. In considerazione del fatto che nei casi più severi la malattia è accompagnata dalla rapida insorgenza di ARDS dovuta ad uno stato infiammatorio acuto, viene proposto di somministrare tale terapia il prima possibile. Infine, se ci fossero evidenze che il trattamento è efficace e sicuro nei pazienti ospedalizzati, viene suggerito di somministrarlo in modo precoce anche al di fuori dell'ospedale a pazienti che abbiano contratto il virus e siano ad alto rischio di sviluppare forme gravi della malattia, come ad esempio pazienti anziani.

Scheda redatta da:

Elena Toschi, CORI ISS

il 20 aprile 2020



Treon S, Castillo J, Skarbnik A, et al., *Blood*, Advanced Search PMID 32302379

**The BTK-inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19 infected patients**

<http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020006288>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

L'inibitore della bruton tyrosin kinase (BTK), ibrutinib, viene utilizzato per curare neoplasie indolenti delle cellule B, tra cui la Macroglobulinemia di Waldenstrom. Esperimenti preclinici hanno inoltre dimostrato che ibrutinib è in grado di abrogare citochine infiammatorie polmonari, danno polmonare e morte in modelli animali di influenza letale. Sulla base di queste informazioni gli autori hanno analizzato l'andamento di pazienti affetti da Macroglobulinemia di Waldenstrom in terapia con ibrutinib cui era stato diagnosticato COVID-19.

## Metodologia

In questo studio vengono analizzati 6 pazienti (età media 66 aa). In particolare 5 di tali pazienti ricevevano una dose di ibrutinib pari a 420mg/day ed il sesto una dose pari a 140 mg/day. Tutti i pazienti hanno mostrato tosse e febbre come sintomi prodromici. La mediana del tempo con sintomi correlati a COVID-19 prima della diagnosi era stata di 5 giorni, mentre quella dalla diagnosi della malattia era stata uguale a 22 giorni.

## Risultati

I 5 pazienti che ricevevano la dose più elevata di ibrutinib non hanno manifestato dispnea né è stata necessaria la loro ospedalizzazione. Il corso della malattia per questi soggetti è stato caratterizzato da un costante miglioramento ed una risoluzione completa, o quasi, dei sintomi tipici da COVID-19 durante il periodo di *follow-up*. Diversamente, il paziente che riceveva ibrutinib ad un dosaggio inferiore ha manifestato progressiva dispnea, ipossia ed è stato necessario ospedalizzarlo. Gli sono state rilevate opacità a vetro smerigliato ed effusioni pleuriche. L'ipossia si è aggravata tanto da necessitare l'uso di ossigeno. Nonostante la somministrazione di idrocloroquina e azitromicina in sovrapposizione all'ibrutinib, le condizioni si sono aggravate causa anche il sopraggiungere di effetti collaterali dovuti alla idrocloroquina. Infine, in seguito ad un aumento della dose di ibrutinib a 420mg/day, al giorno 11 e 12 si è osservato un rapido miglioramento nell'ossigenazione fino a che il giorno 14 il paziente è stato dimesso. 7 gg più tardi, tosse, febbre e dispnea erano scomparse e la terapia mantenuta sempre allo stesso dosaggio era ben tollerata.

## Rilevanza

Questo studio sembra suggerire che ibrutinib e possibilmente altri inibitori di BTK potrebbero fornire protezione contro i danni polmonari e addirittura migliorare le funzioni polmonari di pazienti affetti da COVID-19 in ipossia. Al fine di verificare la sua efficacia in questo senso, gli autori hanno iniziato studi clinici utilizzando questa tipologia di farmaci in pazienti COVID-19 con distress polmonare.

Scheda redatta da:

Elena Toschi, CORI ISS

il 23 aprile 2020

Jin Y. and Liu W. *Stem Cells Transl. Med* 2020 1-2

**Mesenchymal stem cells as a potential treatment for critically ill patients with coronavirus disease 2019**

<http://dx.doi.org/10.1002/sctm.20-0083>

DOI: 10.1002/sctm.20-0083

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Riassumere le evidenze a favore dell'impiego della terapia con cellule mesenchimali staminali (MSC) nella COVID-19.

### Metodologia

La lettera analizza i dati ottenuti nella sperimentazione preclinica e negli studi clinici riguardo tale terapia.

### Risultati

Le MSC sono in grado di modulare la risposta immunologica. Dati sperimentali e alcuni risultati clinici preliminari suggeriscono un loro possibile utilizzo nella Acute Respiratory Distress Syndrome. Sono descritti tre possibili meccanismi che indurrebbero tale risposta; a) induzione di apoptosi delle cellule T attivate; b) migrazione nel tessuto danneggiato, promuovendone la rigenerazione; 3) rilascio di citochine antiinfiammatorie. Questi dati permettono di prospettare un loro utilizzo nella COVID-19. In Cina è già in corso uno studio clinico in pazienti con polmonite da SARS-CoV-2.

### Rilevanza

La lettera mette in rilievo i possibili vantaggi dell'uso delle MSC nel contrastare la sindrome da rilascio citochinico in corso di COVID-19.

Scheda redatta da:

Fiorella Malchiodi Albedi, FARVA ISS

il 26 aprile 2020

## Antiviral Therapy in Management of COVID-19: a Systematic Review on Current Evidence

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156260/>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

A. Valutare l'efficacia delle terapie antivirali nel trattamento di COVID-19. B. Valutare gli studi clinici controllati sull'efficacia delle terapie antivirali in corso di Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV) Middle East Respiratory coronavirus Syndrome (MERS-CoV) allo scopo di identificare potenziali trattamenti antivirali per COVID-19.

### Metodologia

Ricerca bibliografica in Medline, Embase, Scopus, Web of Science e CENTRAL databases da inizio 2019 fino al 15 marzo 2020.

### Risultati

- A. Su 2485 articoli visionati, 22 studi (20 condotti in Cina, 1 a Singapore, 1 in Sud Corea), sono stati presi in considerazione per l'analisi. 21 articoli descrivevano serie di casi trattati con antivirali (16) o descrivevano singoli pazienti trattati (5). Soltanto un articolo riportava i risultati di uno studio clinico controllato in aperto randomizzato su 199 pazienti con COVID-19 severa trattati con terapia convenzionale (antibiotici, ventilazione invasiva e non invasiva, ossigenazione extracorporea a membrana: 100 pazienti) o con terapia convenzionale +lopinavir-ritonavir (400mg-100mg due volte al giorno per 14gg: 99 pazienti). I risultati dello studio non mostravano differenze nei due gruppi sia nella percentuale di guarigione, né nella mortalità a 28gg. La carica virale era uguale nei due gruppi.
- B. La ricerca non ha trovato risultati relativi a studi clinici controllati con antivirali in corso di SARS-CoV e MERS-CoV.

### Rilevanza

Si tratta di una systematic review della letteratura esistente fatta con criteri chiari e riproducibili. La mancanza di studi clinici controllati sull'uso di antivirali nelle precedenti epidemie da coronavirus, non dà alcuna indicazione sull'uso di particolari antivirali nel corso dell'attuale pandemia sottolinea l'iniziativa "solidarity" del WHO a perseguire studi clinici internazionali controllati nel corso dell'attuale COVID-19 per ottenere risultati fruibili nel corso dell'epidemia attuale e in quelle future.

Scheda redatta da: Monica Boirivant, FARVA ISS

il 25 aprile 2020

## Chloroquine or Hydroxychloroquine for Prophylaxis of COVID-19

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30296-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30296-6/fulltext)

DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30296-6

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Valutare la possibilità di utilizzare su larga scala cloroquina e idrossicloroquina come profilassi contro COVID-19.

### Metodologia

Sono presi in considerazione gli effetti noti della cloroquina e della idrossicloroquina nel trattamento della malaria e dell'artrite reumatoide e nella inibizione *in vitro* della replicazione virale.

### Risultati

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la cloroquina è efficace nei confronti di numerosi virus, incluso SARS-CoV, interferendo con le fasi iniziali della replicazione virale. La cloroquina è un farmaco economico, in uso da anni, per la profilassi della malaria, con un buon profilo di sicurezza e di tollerabilità. Visto che l'inibizione della replicazione virale sembra fondamentale per contenere la diffusione dell'epidemia, gli autori suggeriscono, nelle aree con una alta incidenza di COVID-19, il trattamento della popolazione con cloroquina. Tale trattamento potrebbe risultare efficace sia nei soggetti negativi per SARS-CoV-2, come profilassi, prevenendo l'infezione, che nei soggetti positivi al virus ma asintomatici o paucisintomatici, impedendo lo sviluppo di una sintomatologia grave e riducendo quindi la morbilità e la mortalità di COVID-19. La dose potrebbe essere la stessa di quella usata per il trattamento della malaria (25 mg/kg per 3 giorni). A questa dose, infatti, la concentrazione plasmatica di cloroquina è ben superiore al valore di IC<sub>50</sub> per l'inibizione della replicazione di SARS-CoV in Vero E6 cells, (8·8 μmol/L). Per periodi prolungati di trattamento, la dose di cloroquina potrebbe essere più bassa, pari a quella usata nel trattamento dell'artrite reumatoide, con la quale si raggiungerebbero concentrazioni plasmatiche di farmaco nello stesso range dell'IC<sub>50</sub> per l'inibizione di SARS-CoV. In alternativa, viene proposto l'uso di idrossicloroquina, per la quale studi *in vitro* hanno dimostrato una efficacia anche maggiore. La profilassi potrebbe continuare per tutta la durata dell'epidemia, non prevedendo rischi associati allo sviluppo di resistenza al farmaco in aree geografiche dove la malaria non risulta endemica. Nelle zone dove la malaria è endemica, si dovrebbe prevedere un attento monitoraggio per lo sviluppo di resistenza tra *Plasmodium spp.*

### Rilevanza

Anche se bisognerebbe individuare la schedula di trattamento più efficace e la comparsa di eventuali effetti avversi, gli autori sostengono la necessità di studi per valutare se la profilassi con cloroquina o idrossicloroquina può essere presa in considerazione soprattutto in Paesi come l'Italia dove SARS-CoV-2 ha contagiato migliaia di individui e causato migliaia di morti.

Scheda redatta da: Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 27 aprile 2020

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

Lo scopo della pubblicazione è di porre l'attenzione ai rischi che si potrebbero correre quando vengono proposte, da parte dei medici, terapie farmacologiche che non sono state valutate in studi clinici controllati in pazienti COVID-19, nello sforzo di fronteggiare l'attuale epidemia in assenza di una terapia farmacologica specifica.

## Metodologia

Vengono fatte delle considerazioni sul fatto che pazienti critici, come i pazienti COVID-19, sono trattati con farmaci diversi, spesso in combinazione, senza considerare adeguatamente i possibili rischi.

## Risultati

Spesso i medici premono per il trattamento di pazienti COVID-19 con determinati farmaci (già autorizzati per altre patologie), anche quando ricercatori ed enti regolatori evidenziano la mancanza di sufficienti prove di efficacia e ribadiscono la necessità e l'importanza di autorizzare l'uso di farmaci per il trattamento di COVID-19 solo dopo che questi sono stati valutati in studi clinici controllati e randomizzati. Il rischio, da parte di alcuni medici, è di sottovalutare gli aspetti legati alla sicurezza nell'uso dei farmaci, in quanto molti dei farmaci proposti non sono mai stati somministrati in pazienti critici, quali possono essere i pazienti COVID-19. Ad esempio alcuni dei farmaci sperimentali, compresi idrossiclorochina, ritonavir, lopinavir, interferon alpha-2-beta, aztromicina e metilprednisolone, sono potenzialmente cardi tossici e poiché la miocardite rappresenta una delle complicanze dell'infezione da SARS-CoV-2, potrebbe non sorprendere l'elevata percentuale di pazienti, trattati con uno o più di questi farmaci, con complicanze cardiache riportate in alcuni studi citati nel presente articolo. Altri esempi sono rappresentati dall'uso dell'interferon (che ha una azione pro-infiammatoria e quindi potenzialmente dannosa in casi di iper-infiammazione con aumento dei livelli plasmatici di IL-6) o di anticorpi monoclonali anti IL-6 (il cui uso è stato associato alla riattivazione di citomegalovirus, sepsi batterica e perforazioni intestinali). I risultati di uno studio sull'uso compassionevole di remdesivir in 53 pazienti COVID-19 con sintomatologia grave, dimostrano un effettivo miglioramento nel 68% dei pazienti (meno frequente in pazienti intubati o di età superiore ai 70 anni) e un aggravamento nel 15%, con eventi avversi gravi manifestati nel 23% dei pazienti. Da qui la necessità di condurre studi clinici controllati per capire quali pazienti COVID-19 (cioè a quale stadio della malattia) potrebbero beneficiare di uno specifico trattamento farmacologico, studi da condurre in modo randomizzato e permettere una valutazione accurata del rapporto rischio/beneficio, minimizzando i rischi per i pazienti. Il ricorso a studi clinici adattativi multicentrici che prevedano una analisi *ad interim* dei risultati potrebbe rappresentare una strategia per capire se un determinato trattamento è superiore al placebo, modificare lo *standard of care*, e testare altri trattamenti in rapida successione.

## Rilevanza

L'uso diffuso di terapie sperimentali nei pazienti COVID-19 potrebbe rappresentare un rischio e peggiorare la prognosi dei pazienti. I clinici dovrebbero aderire a terapie *evidence-based* e cercare di arruolare i propri pazienti in studi clinici adattativi. Probabilmente dovremo convivere a lungo con SARS-CoV-2 ed abbiamo quindi bisogno di sviluppare approcci di precisione per la conduzione di studi clinici di qualità elevata.

Scheda redatta da: Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 24 aprile 2020



The background features several stylized virus particles. On the left, a large pink virus with multiple protrusions is partially visible. In the center, there are several light green viruses, some as solid shapes and some as outlines. On the right, a large orange virus with many protrusions is partially visible. A thin blue horizontal line spans across the middle of the page.

area

**VACCINI**





## The COVID-19 vaccine development landscape

<http://dx.doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro New & Comment

### Obiettivo

Obiettivo principale di questa pubblicazione è dare una panoramica globale sullo sviluppo dei vaccini per COVID-19. Gli autori sono affiliati alla Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI - <https://cepi.net>), alleanza globale che ha come missione principale quella di finanziare e coordinare lo sviluppo di vaccini contro malattie infettive emergenti.

### Metodologia

I dati sono stati raccolti dalle seguenti fonti: database interno di CEPI; data base di trial clinici (ICTRP, ClinicalTrials.gov) e di enti finanziatori; letteratura disponibile su PubMed, Scopus, BioRxiv; media e comunicati stampa. Criteri di inclusione utilizzati: 1) candidati vaccinali con piano vaccinale dettagliato registrati attraverso i processi di call for proposal di CEPI; 2) candidati vaccinali con chiara descrizione delle piattaforme tecnologiche utilizzate e stato di sviluppo annunciati pubblicamente dai ricercatori; 3) candidati vaccinali con indicazione chiara delle sorgenti di finanziamento che supportavano un concreto impegno di sviluppo.

### Risultati

Sulla base della metodologia utilizzata, all'8 aprile 2020, vengono censiti 115 candidati vaccinali, di cui 78 attivi/confermati e 37 non confermati. Dei 78 progetti attivi, 55 sono in fase esploratoria, 18 ad uno stadio preclinico, e 5 in fase 1. Molto interessante è la varietà di piattaforme tecnologiche utilizzate per lo sviluppo di questi vaccini, basate su DNA, RNA, virus-like particle, peptidi, vettori virali, proteine ricombinanti, virus vivo attenuato e virus inattivato. Le informazioni sull'antigene/i SARS-CoV-2 utilizzato per il vaccino sono limitate, ma emerge che la maggior parte ha come scopo quello di indurre anticorpi neutralizzanti contro la proteina S del virus così andando ad agire sul suo legame con il recettore umano ACE. Per quanto riguarda i laboratori che stanno lavorando su questi candidati vaccinali 56 sono privati/industrie ed i rimanenti 22 sono progetti coordinati da accademia, settore pubblico e organizzazioni no profit. Infine da un punto di vista geografico, la maggior parte dei progetti sono sviluppati in Nord America (36), 14 in Cina, 14 in Asia (Cina esclusa) e 14 in Europa.

### Rilevanza

I risultati raccolti in questa overview mettono in luce come in un tempo molto rapido dall'insorgenza, diffusione dell'infezione e successivo isolamento del virus, grazie all'utilizzo di piattaforme tecnologiche altamente avanzate, è stato possibile sviluppare un numero elevato di candidati vaccinali per COVID-19. Ciò sembra indicare che un vaccino per uso in condizioni di emergenza potrebbe essere disponibile già per l'inizio del 2021. Al fine di raggiungere un risultato positivo più velocemente possibile viene sottolineata l'importanza di un coordinamento ed una cooperazione tra ricercatori, autorità competenti, decisori politici, enti finanziatori, enti sanitari pubblici e governi.

Scheda redatta da:

Elena Toschi, CN SG ISS

il 16 aprile 2020

## What Does Plant-Based Vaccine Technology Offer to the Fight against COVID-19?

<https://www.mdpi.com/2076-393X/8/2/183>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

La Rassegna si propone di fornire una prospettiva sulle possibilità di sviluppo di vaccini derivati da piante per la prevenzione di COVID-19, come una piattaforma per la produzione rapida e su larga scala di vaccini ad uso umano.

### Metodologia

La rassegna analizza tutti gli approcci utilizzabili per la produzione di un trattamento vaccinale a scopo profilattico e/o terapeutico contro il virus SARS-CoV-2, tenendo conto della struttura molecolare e delle evidenze scientifiche già note. Sebbene le prospettive di produzione di vaccini inattivati, vivi attenuati, o a base di vettori adenovirali sembrino promettenti, sulla base delle precedenti esperienze con SARS-CoV-1 and MERS-CoV, la rassegna disamina le potenzialità di approcci alternativi per l'immunizzazione che si basi sull'uso di subunità virali. Vengono inizialmente descritti gli epitopi di interesse che potrebbero essere utilizzati con questo approccio, e viene fornita una rassegna dello stato dell'arte della produzione di vaccini a subunità in sistemi vegetali.

### Risultati

Sulla base di precedenti esperienze con SARS-CoV-1 e MERS, gli approcci per la produzione di vaccini da substrati vegetali sono essenzialmente quattro:

- Vaccini a base di Virus-like particles (VLPs) esprimenti la proteina S di SARS-CoV-2, indicate per l'immunizzazione intranasale, che sembra particolarmente rilevante per questa infezione.
- Vaccini multiepitopici: proteine di fusione carrier-epitopi conservati, selezionate per la capacità di indurre una risposta umorale neutralizzante.
- Complessi immuni antigene/anticorpo, entità macromolecolare che può essere facilmente catturata e processata dalle antigen presenting cells (APCs), generando una risposta umorale e cellulo-mediata sostenuta.
- Proteine di fusione tra antigene e polipeptidi Elastina-simili, che consentirebbero un miglioramento delle capacità di purificazione e delle rese a livello produttivo.

### Rilevanza

La rassegna fornisce interessanti spunti per ricercatori e produttori per lo sviluppo di vaccini a subunità con potenziale profilattico e terapeutico diretti contro SARS-CoV-2. La disamina degli epitopi rilevanti e delle precedenti esperienze produttive suggerisce che la produzione in substrati vegetali potrebbe costituire una piattaforma produttiva adatta alla produzione rapida, economica e su larga scala di vaccini ad uso umano.

Scheda redatta da:

Francesca Luciani, CN CF ISS

il 19 aprile 2020

Pedro M. Folegatti et al.

**Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial**

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30160-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30160-2.pdf)

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

## Obiettivo

Obiettivo di questo studio è stata la valutazione, la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino candidato simian adenovirus vettoriale ChAdOx1 MERS, che esprime la spike glicoproteina di superficie su tutta lunghezza.

## Metodologia

Trial di dose escalation, open, non randomizzato, non controllato, è stato condotto presso il Center for Clinical Vaccinology and Tropical Medicine (Oxford, UK) includeva persone sane tra 18 e 50 anni con test di pre-vaccinazione negativi per Anticorpi HIV, antigene di superficie dell'epatite B ed anticorpi dell'epatite C (e test di gravidanza urinario negativo per le donne). I partecipanti hanno ricevuto una singola iniezione intramuscolare di ChAdOx1 MERS a tre dosi: il gruppo a basso dosaggio ha ricevuto particelle virali  $5 \times 10^9$ , il gruppo a dose intermedia particelle virali  $2 \times 5 \times 10^{10}$  e il gruppo ad alte dosi ha ricevuto  $5 \times 10^{10}$  particelle virali.

## Risultati

Questo studio ha dimostrato che il vaccino candidato ChAdOx1 MERS somministrato in dose singola era sicuro e ben tollerato in tutti e tre i gruppi, sebbene sia stato osservato un profilo di "reattogenicità" più elevato alla dose di particelle virali  $5 \times 10^{10}$ , con cinque dei nove partecipanti in quel gruppo con febbre di breve durata (temperatura superiore a  $37,5^\circ\text{C}$ ). Non si sono verificate reazioni avverse gravi. La maggior parte degli eventi avversi segnalati era di gravità lieve o moderata e tutti gli eventi avversi erano auto-limitanti. Il profilo degli eventi avversi riportato in questo studio è simile a quello di un altro vaccino vettoriale ChAdOx1 che esprime antigeni A e altri adenovirus simian strettamente correlati, come i vaccini ChAdOx2, ChAd3 e ChAd63 che esprimono antigeni diversi. Il vaccino era immunogenico a tutte le dosi, inducendo la sierconversione nella maggior parte dei partecipanti e le risposte delle cellule T in tutto, con risposte che dimostravano una buona durata fino a 1 anno dopo la vaccinazione. L'inizio delle risposte immunitarie rilevabili è stato rapido, con risposte delle cellule T che hanno raggiunto un picco di 14 giorni dopo la vaccinazione e anticorpi a 28 giorni.

## Rilevanza

Il ChAdOx1 MERS è risultato sicuro e ben tollerato a tutte le dosi testate. Una singola dose è stata in grado di suscitare risposte sia umorali che cellulari contro MERS-CoV. I risultati di questo primo studio clinico sull'uomo supportano la progressione dello sviluppo clinico in studi di fase 1b e 2 in Medio Oriente. Adulti sani, operatori sanitari, persone che sono esposte in modo professionale ai cammelli e gruppi di età più avanzata con comorbilità saranno arruolati e valutati per la sicurezza e l'immunogenicità di ChAdOx1 MERS da somministrare come regime di somministrazione a una o due dosi. I risultati sulla sicurezza e sull'immunogenicità a lungo termine devono essere interpretati con cautela considerando che cinque partecipanti su 24 hanno rifiutato il *follow-up* esteso di 12 mesi.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 21 aprile 2020

## Can an effective SARS-CoV-2 vaccine be developed for the older population?

<http://dx.doi.org/10.1186/s12979-020-00180-2>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Nell'editoriale si sottolinea come il SARS-CoV-2 si è dimostrato molto infettivo e si è rapidamente diffuso in tutto il mondo, con un tasso di mortalità per caso (case fatality rate, CFR) altamente dipendente dall'età e dalle condizioni di salute preesistenti associate all'età. All'aumentare della disponibilità dei dati emerge che, i CFR medi nei bambini sembrano trascurabili, nei giovani arrivano all'1%, nelle persone con più di 60 anni aumentano al 4%, al 9% oltre i 70 e al 18% oltre gli 80 anni. Le cifre possono cambiare da paese a paese, ma è probabile che la stratificazione per età rifletta le caratteristiche generali della malattia. C'è un acceso dibattito relativamente al rationale di tale stratificazione, ma un denominatore comune è l'immunosenescenza, cioè il declino dell'immunità con il progredire dell'età.

### Metodologia

Per fermare il contagio le speranze sono principalmente concentrate sullo sviluppo di vaccini efficaci. Lo scopo della vaccinazione è creare immunità verso il virus, ma affinché ciò avvenga è richiesta l'efficiente cooperazione di cellule presentanti l'antigene, cellule T e cellule B all'interno di un microambiente correttamente funzionante (linfonodo). Tuttavia l'involuzione timica, la riduzione di cellule B naïve circolanti, l'architettura disorganizzata e fibrotica dei linfonodi, sono aspetti dell'immunosenescenza che possono contribuire a ridurre le risposte protettive alle infezioni e/o alle vaccinazioni negli anziani. Per tali ragioni viene sottolineato che il design del vaccino per gli adulti più anziani dovrebbe mirare a stimolare una più ampia risposta delle cellule T e B, superando, potenzialmente, la ridotta funzione immunitaria di questa fascia di popolazione.

### Risultati

Gli autori considerano improbabile che un vaccino studiato sulle risposte immunitarie dei giovani possa essere altamente efficace nella profilassi per gli anziani, quindi riferiscono che sarà probabilmente necessario realizzare dei vaccini con design diversi a seconda della fascia di popolazione alla quale questi sono rivolti. Inoltre evidenziano come altri aspetti possano contribuire a proteggere la popolazione anziana. In primo luogo suggeriscono che la vaccinazione debba essere estesa a tutti per ottenere l'immunità di gregge. Viene poi considerata la possibilità di prevenire l'infezione mediante l'immunoterapia adottiva. Inoltre affermano l'importanza della prevenzione farmacologica dell'infezione con altri mezzi, ad esempio bloccando le interazioni tra le proteine virali e le molecole delle cellule ospiti che agiscono come recettori. Infine, suggeriscono che dovrebbero essere sviluppati modi per migliorare le funzioni immunitarie generali nella popolazione anziana, così da rafforzare la risposta immunitaria alle infezioni e al vaccino in generale.

### Rilevanza

Nell'editoriale viene sottolineato come il fenomeno dell'immunosenescenza possa, non solo essere la causa della diversa gravità con cui si manifesta l'infezione da SARS-CoV-2 nelle diverse fasce di età, ma soprattutto come questa potrebbe costituire un ostacolo alla corretta immunizzazione della popolazione anziana. Per tale ragione, tra i suggerimenti forniti dagli autori, spicca quello relativo alla necessità di differenziare il design dei vaccini in base alla fascia di età della popolazione alla quale sono indirizzati. Infine, trattandosi di un editoriale, gli autori invitano la comunità scientifica ad approfondire, nei diversi ambiti di studio, gli aspetti relativi alle differenze individuali e di età nella suscettibilità al COVID, con l'intenzione di proporre una piattaforma di discussione su come prevenire o ridurre la gravità della malattia negli anziani.

Scheda redatta da:

Barbara Brunetto, CN CF ISS

il 24 aprile 2020

Mauro G, Scavone C, Rafaniello C, Rossi F, Capuano A.

## **SARS-Cov-2 infection: Response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment**

<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106519>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### **Obiettivo**

Sottolineare necessità di studiare la risposta immunitaria durante l'infezione da SARS-CoV-2, di fondamentale importanza per la diagnosi, la patogenesi e le terapie da utilizzare.

### **Metodologia**

Analisi della letteratura focalizzata sulla risposta immunologica all'infezione con SARS-CoV-2, in particolare sull'aspetto immuno-patogenetico e sulla risposta anticorpale virus-specifica.

### **Risultati**

Numerosi studi stanno attualmente valutando la risposta del sistema immunitario durante l'infezione da SARS-CoV-2. Si è visto che durante l'infezione alcuni pazienti sviluppano una risposta immunitaria incontrollata che risulta in un aumento dei neutrofili, di IL-6 e della proteina reattiva C (PCR) e una diminuzione del numero totale di linfociti. Queste osservazioni sono alla base della decisione di usare il tocilizumab, un anticorpo monoclonale che inibisce il legame di IL-6 al suo recettore, come trattamento farmacologico di COVID-19. La risposta specifica anticorpale e cellulare può dare indicazioni importanti dell'andamento della malattia. In particolare la presenza di IgM è indice di una recente infezione mentre le IgG si sviluppano in una fase più tardiva. Ci sono ancora pochi dati di letteratura riguardo alla presenza e ai livelli degli anticorpi specifici diretti contro il virus sviluppati negli individui infetti. Ad oggi i saggi non presentano sensibilità e specificità ottimali.

### **Rilevanza**

Gli Autori suggeriscono che la validazione di un saggio sensibile e preciso per la misurazione veloce di anticorpi IgM e IgG è raccomandata non solo dal punto di vista diagnostico, permettendo di intervenire tempestivamente sul blocco della trasmissione, ma risulta fondamentale per correlare la risposta immunologica al decorso clinico della malattia. Inoltre, in attesa di un vaccino efficace e sicuro e come soluzione di emergenza, la misurazione degli anticorpi permetterebbe di utilizzare il plasma ad alto titolo anticorpale per il trattamento dei pazienti (immunizzazione passiva).

Scheda redatta da:

Donatella Negri, DMI ISS

il 25 aprile 2020

Virginia Gewin, *Nature* (Career Q&A) 16-04-2020

### On the front lines of the coronavirus-vaccine battle

<http://dx.doi.org/10.1038/d41586-020-01116-y>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Notizie e opinioni

#### Obiettivo

La rapida diffusione del virus SARS-CoV-2 a cui stiamo assistendo e la consapevolezza subito acquisita di un rischio epidemico ha allertato gli scienziati. Per arrivare in tempi brevissimi a quelle conoscenze scientifiche in grado di comprendere i meccanismi patogenetici e di risposta immunologica per poter contrastare e prevenire il diffondersi di questo nuovo patogeno respiratorio si sono da subito create reti di collaborazioni. L'intervista ad una affermata virologa canadese, attraverso il racconto della sua l'esperienza personale, racconta le dinamiche della presa in carico, da parte della comunità scientifica, dello sviluppo di strategie volte alla prevenzione ed al contenimento dell'infezione da SARS-CoV-2.

#### Metodologia

L'articolo, più propriamente una intervista, consiste in una serie di domande poste dalla giornalista scientifica indipendente Virginia Gewin ad Alyson Kelvin ad una ricercatrice canadese affermata e attiva nel campo delle infezioni virali. Una introduzione essenziale e 7 domande a cui seguono risposte brevi ma puntuali ed esaustive, che raccontano tutto quanto è occorso dalla notifica della nuova infezione virale fino alla creazione di una sua task force di scienziati. Questa è attualmente impegnata nella sperimentazione di un vaccino efficace per bloccare la diffusione del virus SARS-CoV-2. L'intervista è stata espressamente redatta affinché fosse breve e di immediata comprensione riguardo i contenuti scientifici.

#### Risultati

Il 31 dicembre 2019 la virologa canadese Alyson Kelvin viene a conoscenza dei ricoveri per polmonite atipica severa a Whuan; il 7 gennaio prende contatti con il VIDO, una organizzazione canadese per i vaccini e le malattie infettive che dispone di laboratori con un Livello di Biosicurezza di tipo 3, necessari per la manipolazione del patogeno respiratorio isolato. La creazione di un gruppo di lavoro è immediata ma le procedure per ottenere i permessi, un finanziamento, un campione di virus e mettere a punto un protocollo per la sua crescita in laboratorio non è cosa semplice. Il 28 febbraio in tempo record tutto è pronto, si comincia. La dott.ssa Kelvin ed il suo gruppo sono al momento impegnati nella sperimentazione di un vaccino per contrastare la pandemia da COVID-19. C'è anche spazio per un accenno alla storia personale della ricercatrice e di come abbia inseguito il sogno della ricerca ereditato dal padre.

#### Rilevanza

Attraverso il racconto dell'esperienza personale di una ricercatrice, impegnata nel contrastare l'attuale pandemia da COVID-19, questa intervista mette in luce le dinamiche che portano a sviluppare le strategie per lo sviluppo di un vaccino efficace per il contenimento dell'infezione da SARS-CoV-2.

Scheda redatta da: Nunzia Sanarico, CN CF ISS

il 23 aprile 2020

## Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development

<https://doi.org/10.1002/biot.202000147>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro  Notizie e opinioni

### Obiettivo

Breve panoramica su alcune delle problematiche associate allo sviluppo dei candidati vaccini per il COVID-19.

### Metodologia

I dati discussi sono stati reperiti utilizzando:

- il sito della [Regulatory Affairs Professionals Society](#) (RAPS), organizzazione globale di e per coloro che sono coinvolti nella regolamentazione dell'assistenza sanitaria e dei prodotti correlati (dispositivi medici, prodotti farmaceutici, biologici e prodotti nutrizionali);
- pubblicazioni scientifiche su studi condotti con altri tipi di coronavirus (SARS-CoV /MERS-CoV).

### Risultati

Nel lavoro viene riportato che:

- la CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) ha attivato, finanziato e coordinato numerosi progetti per la preparazione di vaccini contro il virus SARS-CoV-2 seguendo strategie concettuali e tecnologiche tra loro diversificate;
- ad oggi dei candidati vaccini: 3 sono in Fase I; 11 in fase preclinica; 26 in fase di ricerca. La maggior parte dei candidati vaccini (a virus inattivato, subunità, DNA, mRNA) utilizzano come antigene la proteina virale Spike (S), che media il legame con il recettore cellulare ACE2, al fine di ottenere anticorpi neutralizzanti il virus;
- molti studi preclinici, condotti per altri tipi di coronavirus, hanno evidenziato problemi di sicurezza associati all'uso di vaccini basati sull'intera proteina S, inclusi effetti infiammatori e immunopatologici come ad esempio infiltrazione eosinofila polmonare e potenziamento della malattia anticorpale (ADE);
- dovrebbero essere valutati antigeni diversi come la regione S1, ricca di epitopi neutralizzanti, o la regione RBD, anziché l'intera proteina S e come adiuvanti solo quelli che inducono una risposta immunitaria di tipo Th1, per evitare effetti infiammatori, immunopatologici e ADE.

### Rilevanza

Lavoro che sottolinea l'importanza di ottenere maggiori dati sul tipo di risposta immunitaria, sia cellulare che umorale, sviluppata dall'ospite in risposta all'infezione da SARS-CoV-2, per lo sviluppo di un vaccino sicuro ed efficace, prima di avviare studi clinici nell'uomo, facendo riferimento alla scelta dell'antigene (proteina S /target alternativo) e dell'adiuvante, per ottimizzare la risposta immunitaria evitando l'induzione di processi infiammatori indesiderati.

Scheda redatta da:

Carla Raggi, CN CF ISS

il 23 aprile 2020

Wen-Hsiang Chen, Peter J. Hotez & Maria Elena Bottazzi, PDIM: 32289821

**Potential for developing a SARS-CoV receptor binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against coronavirus infectious disease (COVID)-19**

<https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1740560>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Gli autori sono partiti da due considerazioni per formulare una ipotesi di sviluppo di una strategia vaccinale alternativa nei confronti di SARS-CoV-2: 1) Nel 2016 è stata prodotta in lievito una proteina ricombinante comprendente il receptor binding domain (RBD) di SARS-CoV, il virus responsabile della epidemia di SARS nel 2002; e questa proteina, inoculata con alluminio come adiuvante (RBD219-N1), induce immunità protettiva; 2) La regione RDB di SARS-CoV-2 presenta 75% di identità e 83% di similarità con RDB219-N1 ed entrambi i virus posseggono lo stesso recettore (ACE2). L'obiettivo degli autori è di esplorare la possibilità che RBD219-N1 possa essere usato come vaccino per SARS-CoV-2.

### Metodologia

Analisi delle sequenze proteiche del receptor binding domain e delle regioni fiancheggianti appartenenti a SARS-CoV. Studio della loro capacità di indurre una risposta immunitaria con produzione di anticorpi neutralizzanti.

### Risultati

È noto che il blocco del receptor binding motif (RBM) all'interno dell'RBD è uno dei meccanismi fondamentali per la neutralizzazione di SARS-CoV ma la similarità di questo motivo è solo del 59% con SARS-CoV-2; quindi mAb rivolti verso l'RBM di SARS-CoV potrebbero avere efficacia limitata verso SARS-CoV-2. È stato osservato comunque che 23 di 27 mAbs rivolti verso sequenze amminoacidiche di RDB esterne a RBM hanno attività neutralizzante verso SARS-CoV ed alcuni interferiscono con il legame di RBM al recettore ACE2, probabilmente alterando da un punto di vista conformazionale la presentazione del sito di legame al recettore. Molti di questi mAbs si legano alla proteina ricombinante RBD219-N1. Questi risultati, ed altri analoghi, sono stati confermati da diversi gruppi. Recentemente è stata studiata la cross-reattività di cinque di questi mAbs nei confronti di SARS-CoV-2. Di questi cinque, i quattro che hanno l'epitopo riconosciuto più vicino al RBM hanno un legame debole; il quinto, CR3022; con l'epitopo sempre all'interno del RBD ma più lontano dal RBM, mostra invece una forte capacità di legame.

### Rilevanza

Esiste una proteina ricombinante di SARS-CoV, RBD219-N1 prodotta in lievito sotto GMP (Good Manufacturing Practice - Buone Norme di Fabbricazione), di cui attualmente si sta valutando la stabilità, che potrebbe entrare velocemente in trial clinici. Esiste una similarità dell'83% di questa proteina con la proteina omologa di SARS-CoV-2 (che scende al 59% considerando la sola regione RBM, ma sale al 94% considerando le porzioni di RDB esterne a RBM). È stato osservato inoltre che mAbs rivolti verso regioni di RDB esterne a RBM possono avere attività neutralizzante. Gli autori sollecitano che a fianco allo sviluppo di un vaccino diretto contro SARS-CoV-2 si consideri la possibilità di utilizzare un vaccino eterologo che si troverebbe già in avanzato stato di sviluppo.

Scheda redatta da:

Domenico Genovese, COFAR ISS

il 26 aprile 2020



## Reverse vaccinology approach to design a novel multi-epitope vaccine candidate against COVID-19: an *in silico* study

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07391102.2020.1756411>

DOI: 10.1080/07391102.2020.1756411

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Obiettivo dello studio è stato progettare e caratterizzare attraverso un approccio bioinformatico (analisi *in silico*) una proteina da utilizzare per lo sviluppo di un vaccino anti-COVID-19, potenzialmente capace d'indurre una risposta immunologica sia di tipo cellulare che umorale. Gli epitopi presenti nella proteina chimerica sono stati individuati a partire dalle sequenze di tre proteine del *Coronavirus*, descritte in letteratura per avere capacità antigenica. Tali proteine sono la *Nucleocapside protein*, che oltre ad avere una funzione strutturale è coinvolta nel *packaging* e nei processi di trascrizione e replicazione, la proteina ORF3a (*Open reading frame 3*) coinvolta nel processo di replicazione e la *membrane protein M* coinvolta nel processo di replicazione virale. La proteina chimerica progettata e caratterizzata è stata denominata NOM.

### Metodologia

A partire dalle sequenze aminoacidiche presenti nella banca dati NCBI, sono stati individuati gli epitopi presenti nelle proteine N, ORF3a e M con maggiore capacità di legame ai linfociti T e B. Tali sequenze sono state combinate in modo da generare una proteina multi-epitopo di cui si è analizzata *in silico* la capacità antigenica e la probabilità d'indurre reazioni allergiche. Inoltre, mediante appositi *software*, sono stati valutati parametri fisico-chimici quali il peso molecolare, il punto isoelettrico, la struttura primaria e secondaria, la composizione atomica, il coefficiente di estinzione, l'emivita, l'indice d'instabilità, l'indice alifatico e la struttura terziaria. Infine, a partire dalle strutture cristallografiche dei recettori TLR4 e HLA\*11:01 presenti nei *database* sono state simulate al *computer* le interazioni recettore-proteina NOM.

### Risultati

Mediante uno studio *in silico* gli autori hanno progettato e caratterizzato la proteina multi-epitopo denominata NOM di cui forniscono la sequenza in aminoacidi, la struttura terziaria predetta, la rappresentazione tridimensionale in cui vengono evidenziati gli epitopi e i risultati dell'analisi computazionale mediante la quale hanno misurato l'affinità di legame ai recettori TLR4 e HLA\*11:01. Vengono inoltre riportati i risultati di una simulazione al *computer* di stabilità dell'interazione recettore-proteina in soluzioni che mimano una possibile situazione fisiologica.

### Rilevanza

La proteina progettata e caratterizzata dagli autori potrebbe essere utilizzata per sviluppare un vaccino protettivo contro il virus COVID-19 essendo stata dimostrata *in silico* la capacità di legame a recettori coinvolti nell'attivazione di una risposta immunitaria sia di tipo cellulare che umorale. Saranno necessari ulteriori studi per poter confermare i risultati descritti nel lavoro.

Scheda redatta da: Eleonora Maria Rosaria Puggioni, CN CF ISS

il 24 aprile 2020

Wang Chen; Ji-Ming Chen, Journal of Medical virology, peer reviewed

## Potential of live pathogen vaccines for defeating the COVID-19 pandemic: history and mechanisms

<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25920>

DOI: 10.1002/jmv.25920

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Il lavoro illustra una strategia vaccinale che prevede l'utilizzo di vaccini con patogeni vivi (Live Pathogen Vaccine, LPV) come avvenuto già in passato con altri patogeni. Inoltre, sottolinea come questa strategia condotta con la dovuta razionalità possa essere un metodo veloce per uscire dalla pandemia.

### Metodologia

È descritto come LPV si sono originati per combattere il vaiolo e come sono stati applicati con successo per controllare malattie respiratorie acute causate da adenovirus di tipo 4 e 7 nelle reclute americane. Tali virus che infettano le vie aeree sono molto meno patogenici se infettano l'intestino pur inducendo risposte immuni protettive. Inoltre, è riportato che la strategia LPV è ampiamente utilizzata anche nella medicina veterinaria.

### Risultati

Sono elencate e discusse cinque caratteristiche del virus SARS-CoV-2 che potrebbero garantire la sicurezza di un vaccino LPV per COVID-19. 1. SARS-CoV-2 non è altamente patogenico e non persiste negli individui; 2. Come per il LPV per gli adenovirus potrebbe essere somministrato per via orale attraverso delle capsule protettive e infettare a livello intestinale; 3. Per aumentare la sicurezza si possono usare i farmaci antivirali disponibili nelle fasi precoci della vaccinazione; 4. Per coloro che mostrano sintomi di malattia si può somministrare il plasma delle persone convalescenti; 5. La vaccinazione dovrebbe essere fatta nella stagione calda per ridurre gli effetti di co-infezioni. Inoltre, è riportato che la sicurezza e l'efficacia dovrebbe essere analizzata e confrontata facendo in parallelo test sui modelli animali e trials clinici. Qualora la sicurezza non sia confermata dagli studi sugli animali o dai primi studi sugli uomini questa strategia dovrà essere abbandonata. Sono elencati diversi vantaggi a favore della vaccinazione LPV. Il vaccino LPV può essere commercializzato molto rapidamente, in quanto il virus cresce molto velocemente. Inoltre, potrebbe essere somministrato per via orale anche da personale non esperto. La morbilità e la mortalità potrebbe essere ridotta e l'immunità di gregge raggiunta in tempi brevi.

### Rilevanza

La strategia di vaccinazione con LPV potrebbe essere un modo veloce per uscire dalla crisi. Ci sarebbe bisogno di una collaborazione a livello globale per fare gli esperimenti rilevanti negli animali e nell'uomo. Tuttavia anche se questa strategia fosse supportata dai primi esperimenti sugli animali e sull'uomo, essa dovrebbe essere implementata con molta cautela.

Scheda redatta da:

Silvia Vendetti, DMI ISS

il 26 aprile 2020



area

---

**ALTRO**



## Structure of M<sup>pro</sup> from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors

<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Scopo principale di questa ricerca è stato quello di identificare nuovi farmaci in grado di bloccare specificamente la principale proteasi del virus COVID-19, nota come M<sup>pro</sup> che svolge un ruolo fondamentale nella replicazione e nei processi di trascrizione del virus.

### Metodologia

I risultati descritti sono stati ottenuti tramite clonaggio e purificazione dell'enzima M<sup>pro</sup>, studi di cristallizzazione e determinazione della sua struttura, studio della sua attività enzimatica, screening virtuale, screening high-throughput di farmaci inibitori, studi in vitro dell'attività antivirale e citotossica dei farmaci inibitori identificati.

### Risultati

Dagli esperimenti effettuati è stata definita inizialmente l'attività enzimatica della proteasi M<sup>pro</sup> del virus. Quindi si è verificato che l'inibitore N3, precedentemente disegnato quale inibitore delle omologhe proteasi dei virus MERS-CoV e SARS-CoV, ha la capacità di agire quale potente ed irreversibile inibitore anche per M<sup>pro</sup> di COVID-19. Successivamente è stata definita la struttura cristallografica di M<sup>pro</sup> in complesso con N3. Quindi attraverso studi di virtual screening si è identificato un antagonista serotoninico, cinanserin, che già in precedenza aveva dimostrato capacità inibitoria contro M<sup>pro</sup> di SARS-CoV. Grazie invece a metodologie high-throughput è stato fatto lo screening di una libreria che include circa 10000 composti tra cui farmaci già approvati, candidati vaccinali e prodotti naturali. Da questa indagine sono emersi due farmaci già approvati da FDA (disulfiram e carmofur) e altri 5 attualmente utilizzati in studi clinici o preclinici (ebselen, shikonin, tideglusib, PX-12 e TDZD-8). Da successivi esperimenti in vitro di questi composti è emerso che in particolare ebselen e cinanserin hanno una consistente attività inibitoria del virus ed una bassa citotossicità.

### Rilevanza

I dati ottenuti in questo studio hanno dimostrato che i farmaci identificati possono legare con alta specificità la proteasi M<sup>pro</sup> di COVID-19, enzima altamente conservato nell'ambito dei CoV. Ciò suggerisce che lo sviluppo di un composto antivirale che agisca direttamente contro la proteasi del virus, utilizzato eventualmente in combinazione con altre potenziali terapie, possa rappresentare un efficace trattamento di prima linea delle patologie associate ai coronavirus.

Scheda redatta da:

Elena Toschi, CORI ISS

il 16 aprile 2020

## Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

È noto che l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio avviene tramite l'interazione tra la sua proteina spike (S) ed il recettore umano ACE2 (hACE2). Alla luce di ciò, obiettivo principale di questo studio è stato quello di fare luce sulla patogenesi virale e fornire informazioni strutturali che consentano lo sviluppo di efficaci strategie terapeutiche volte a bloccare l'entry virale e, conseguentemente, l'infezione.

### Metodologia

I risultati descritti sono stati ottenuti tramite esperimenti di citofluorimetria, microscopia confocale, cromatografia, studi di cristallizzazione, Surface Plasmon Resonance analysis (SPR) e altre metodologie. Come controllo, gli studi di legame, affinità e co-localizzazione sono stati condotti utilizzando in parallelo le sequenze della proteina S del virus SARS-CoV che, come già noto in precedenza, si lega anch'essa ad hACE2.

### Risultati

Dagli esperimenti effettuati sono stati ottenuti i seguenti risultati: 1) SARS-CoV-2 è in grado di interagire con il recettore hACE2 grazie al C-terminal domain (CTD) della subunità S1 della proteina spike; 2) la struttura cristallina del complesso SARS-CoV-2-CTD con hACE2 ha rivelato che tale porzione della subunità S1 di spike forma molte interazioni atomiche con il recettore umano. Questi esperimenti hanno inoltre dimostrato un'affinità significativamente più elevata per hACE2 di SARS-CoV-2-CTD rispetto a quella osservata per il receptor binding domain (RBD) della spike di SARS-CoV (SARS-S1/RBD), utilizzato come controllo; 3) anticorpi monoclonali e antisieri policlonali murini precedentemente purificati contro SARS-S1/RBD non sono in grado di legare la proteina S di SARS-CoV-2, indicando che esistono notevoli differenze antigeniche fra i due virus.

### Rilevanza

I risultati ottenuti circa le metodologie di entry del virus sono molto importanti ai fini dello sviluppo di trattamenti nuovi ed altamente specifici contro questo patogeno. Inoltre, l'evidenziazione di consistenti differenze antigeniche tra SARS-CoV e SARS-CoV-2, suggerisce che i candidati vaccinali SARS-RBD precedentemente sviluppati per SARS-CoV sono molto probabilmente inefficaci nella profilassi per SARS-CoV-2.

Scheda redatta da:

Elena Toschi, CORI ISS

il 16 aprile 2020

Francisco Díez-Fuertes, María Iglesias-Caballero, Sara Monzón, Pilar Jiménez, Sarai Varona, Isabel Cuesta, Ángel Zaballo, Michael M Thomson, Mercedes Jiménez, Javier García Pérez, Francisco Pozo, Mayte Pérez-Olmeda, José Alcamí, Inmaculada Casas. PREPRINT (2020)

### Phylodynamics of SARS-CoV-2 transmission in Spain

<https://doi.org/10.1101/2020.04.20.050039>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

I genomi del SARS-CoV-2 sono suddivisi, su base molecolare, in tre grossi gruppi (cladi) disseminati in tutto il mondo. Questo lavoro si propone di analizzare le origini geografiche e temporali del SARS-CoV-2 e le modalità di trasmissione in Spagna e in Europa in base ad analisi filogenetiche ed evolutive.

Periodo considerato: approssimativamente marzo 2020, Area geografica: Spagna

#### Metodologia

28 sequenze di genomi completi spagnoli, provenienti da diverse aree geografiche, sono state confrontate:

- tra di loro (per analizzare la distribuzione in Spagna);
- con i genomi provenienti dall'Europa e da Wuhan (per analizzare le modalità di diffusione in Europa);
- con i genomi provenienti da Francia, Germania, Italia e Finlandia paesi in cui sono stati riscontrati i primi casi europei (per confermare i flussi evidenziati dal gruppo precedente).

Tutte le sequenze derivano da quelle depositate sul database internazionale GISAID.

#### Risultati

I casi spagnoli sono stati assegnati ai tre principali gruppi filogenetici (nominati G, V ed S) in base alla presenza di specifici marcatori molecolari (varianti di sequenza). La maggior parte dei campioni possono essere equamente assegnati ai gruppi G ed S. Solo due sequenze originano dal gruppo V. Le analisi effettuate rilevano più episodi indipendenti di contagio in Spagna e due sotto-gruppi originati localmente (chiamati S-Spain e G-Spain) e che successivamente si sono distribuiti in altri 6 Paesi.

#### Rilevanza

La stima delle date di origine dei vari gruppi e i canali di trasmissione sono in accordo con i dati epidemiologici e con i tracciamenti dei contatti tra persone colpite dal COVID-19. Questi risultati evidenziano, quindi, la capacità del SARS-CoV-2 di disseminarsi rapidamente in ampie aree geografiche e come lo studio delle sequenze possa aiutare a comprendere la dinamica di trasmissione. Gli autori evidenziano anche come le sequenze siano prodotte con diverse strumentazioni, diverse modalità di preparazione dei campioni e soprattutto analizzate con diversi approcci bioinformatici. Suggestiscono che, per avere dei dati più confrontabili, sarebbe opportuno potenziare le organizzazioni (come *nf-core*) che cercano di elaborare linee guida nelle procedure bioinformatiche.

Scheda redatta da:

Manuela Marra, FAST ISS

il 22 aprile 2020

Butler M.J., Barrientos R.M., *Brain, Behavior, and Immunity* (2020)

### The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Gli autori valutano il possibile impatto di una dieta ad alto contenuto di grassi saturi, zuccheri e farine raffinate (definita dieta occidentale) sulla suscettibilità e le conseguenze a lungo termine di COVID-19.

#### Metodologia

Gli autori partono dall'osservazione che negli USA le forme gravi e la mortalità di COVID-19 sono in percentuali maggiori in alcune minoranze quali anziani, popolazione afroamericana e popolazione latino-americana, e che tra i fattori di rischio per lo sviluppo di forme gravi di malattia vi sono l'obesità e il diabete. La difficoltà di tali minoranze di seguire una alimentazione sana e corretta e di avere una assistenza sanitaria adeguata, a causa del maggiore tasso di povertà, potrebbe essere tra le cause.

#### Risultati

Un consumo eccessivo di acidi grassi saturi, come avviene nella dieta occidentale, può determinare un'attivazione cronica della immunità innata e una inibizione della risposta immunitaria adattativa. In topi sottoposti ad una dieta ad alto contenuto di grassi è stato visto un aumento dell'infiltrato cellulare, costituito prevalentemente da macrofagi, a livello degli alveoli polmonari, un effetto particolarmente rilevante per COVID-19 in considerazione dei fenomeni infiammatori e infettivi che si riscontrano negli alveoli polmonari dei pazienti. È stato visto, inoltre, che il consumo elevato di grassi determina una compromissione dei linfociti T e B nella risposta immunitaria adattativa, attraverso un aumento dello stress ossidativo, con importanti implicazioni nei meccanismi di difesa dalle infezioni virali. Infatti, topi sottoposti a dieta ad alto contenuto di grassi, mostrano un aumento delle patologie polmonari in seguito ad infezioni da virus influenzali insieme a deficit nella cellula T di memoria. Quindi una dieta occidentale potrebbe compromettere la risposta immunitaria adattativa e stimolare l'immunità innata, determinando uno stato di infiammazione cronica e compromettendo gravemente le capacità di difesa dell'ospite. Anche se la maggior parte dei pazienti COVID-19 guarisce, anche nelle popolazioni a più alto rischio, non si possono escludere conseguenze a lungo termine della malattia. Oltre al danno polmonare, non va sottovalutato il possibile impatto della malattia sulla funzionalità del sistema nervoso. È noto, infatti, che eventi infiammatori che si verificano a livello periferico possono indurre una risposta neuroinfiammatoria esagerata e persistente in soggetti vulnerabili, e che la neuroinfiammazione, in alcune condizioni, è stata associata allo sviluppo di malattie neurodegenerative quali la malattia di Alzheimer e ad altre forme di demenza.

#### Rilevanza

È importante considerare gli stili di vita, come a esempio l'alimentazione, per una valutazione della suscettibilità a COVID-19. Un elevato numero di pazienti andrà incontro a guarigione ma potrebbe manifestare, nel tempo, condizioni di criticità che potrebbero essere aggravate da una alimentazione non sana. Si raccomanda quindi il ricorso ad una dieta ricca di fibre, cereali integrali, grassi insaturi e antiossidanti per stimolare il sistema immunitario.

Scheda redatta da:

Maria Rosaria Domenici, CN RVF ISS

il 24 aprile 2020



Ministero dell'Agricoltura dei Paesi Bassi

**COVID-19 geconstateerd op twee nertsenbedrijven (Rilevato COVID-19 in due allevamenti di visoni)**

<https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2020/04/26/covid-19-geconstateerd-op-twee-nertsenbedrijven>

X Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Segnalare l'infezione da SARS-CoV-2 in due allevamenti di visoni alle Autorità Internazionali Sanitarie.

Periodo: 26 aprile 2020, Area geografica:: Paesi Bassi

### Metodologia

Descrizione della presenza di SARS-CoV-2 confermata mediante test in due allevamenti di visoni nei Paesi Bassi.

### Risultati

Il ministero dell'agricoltura dei Paesi Bassi ha dichiarato ufficialmente domenica 26 aprile che due allevamenti di visoni nei Paesi Bassi sono stati messi in quarantena dopo che è stato scoperto che gli animali sono stati infettati dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2. Il ministero ha altresì esortato a segnalare ulteriori casi che fossero presenti nella nazione. I visoni infettati sono stati saggiati per SARS-CoV-2 e hanno manifestato una chiara sintomatologia respiratoria e le autorità sanitarie ritengono il contagio sia avvenuto dalle persone responsabili del loro allevamento. Le autorità dei Paesi Bassi ritengono minime, ma non escludono le possibilità che i visoni infetti possano a loro volta contagiare l'uomo ed altri animali. La movimentazione di visoni e furetti, come del loro letame, è stata vietata. Interdetto il transito alle persone a meno di 400 metri dagli allevamenti. Sono in corso le indagini epidemiologiche, estese anche a campionamenti ambientali di aria e suolo. Le città di Germert-Bakel e Laarbeek in cui sono situati gli allevamenti, si trovano nella provincia meridionale del Brabante Settentrionale nei Paesi Bassi, sede del più importante focolaio di SARS-CoV-2 del Paese.

### Rilevanza

La segnalazione è di particolare importanza: studi di genomica indicano il visone tra le specie più recettive/serbatoio di SARS-CoV-2; i visoni erano presenti al mercato di Wuhan, che si ritiene il luogo di passaggio del virus dal serbatoio animale all'uomo; nei visoni sono descritti dei coronavirus molto simili a quelli responsabili della TGE e della PEDS nel suino, con possibilità di co-infezione, e generazione di nuove varianti antigeniche e/o patogenetiche.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidente ISS il 26 aprile 2020

## Confirmation of COVID-19 in Two Pet Cats in New York

<https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0422-covid-19-cats-NYC.html>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

### Obiettivo

Segnalare l'infezione da SARS-CoV-2 in due gatti di proprietà in due distinti posti di New York City.

Periodo: 22 aprile 2020, Area geografica: USA

### Metodologia

Descrizione della presenza di SARS-CoV-2 confermata dai Servizi Veterinari di Laboratorio Nazionale (NVSL) mediante test genomici in due gatti di proprietà di una persona infetta e di una non infetta, in due aree separate dello stato di New York, che rappresenta il principale focolaio infettivo negli USA.

### Risultati

Entrambi i gatti avevano una lieve malattia respiratoria in corso di risoluzione. Primo caso: un veterinario ha testato il gatto dopo che mostrava lievi segni respiratori. Nessun individuo in famiglia è stato confermato malato di SARS-CoV-2. Il virus potrebbe essere stato trasmesso a questo gatto da membri della famiglia lievemente malati o asintomatici o attraverso il contatto con una persona infetta fuori dalla sua casa. Secondo caso: prelevati campioni dal secondo gatto dopo che mostrava segni di malattia respiratoria. Il proprietario del gatto si è dimostrato positivo per SARS-CoV -2 prima che il gatto fosse sintomatico; assenza di sintomi in un secondo gatto di casa. I gatti sintomatici del primo e secondo caso sono risultati positivi per SARS-CoV-2 in un laboratorio veterinario privato, che ha poi riferito i risultati a funzionari statali e federali. Il test di conferma è stato condotto presso i NVSL e ha incluso la raccolta di campioni aggiuntivi. I NVSL fungono da rete di laboratori di riferimento internazionale e forniscono competenza e guida sulle tecniche diagnostiche, nonché i test di conferma per malattie animali di importazione ed emergenti. Il test di conferma si è reso necessario al fine di conformarsi alle procedure di segnalazione nazionali e internazionali per alcune malattie degli animali negli Stati Uniti. Infatti, l'Organizzazione Mondiale per le Epizootie (OIE) considera la SARS-CoV-2 una malattia emergente, e pertanto oggetto di notifica ufficiale.

### Rilevanza

Viene confermato che in ambienti a forte circolazione virale, i felini possono sviluppare malattia clinica. Necessario un approfondimento epidemiologico su il primo caso di gatto appartenente a proprietario non infetto da SARS-CoV-2. Al momento le autorità USA non ritengono necessario sottoporre a test gli animali da compagnia.

Scheda redatta da: Gianfranco Brambilla, Segreteria Scientifica di Presidente ISS

il 26 aprile 2020

Cite as: J. S. Ayres, *Sci. Adv.*, 10.1126/sciadv.abc1 518 (2020)

### Surviving COVID-19: A disease tolerance perspective

<https://advances.sciencemag.org/content/early/2020/04/16/sciadv.abc1518>

Articolo  Editoriale  lettera  Rassegna  altro

#### Obiettivo

Un modo diverso di guardare il COVID-19 meno incentrata sul colpire il virus, ma più su come sfruttare ed indirizzare la risposta dell'ospite. Forse, andando oltre l'attenzione per il virus, si può imparare a sopravvivere.

#### Metodologia

Anti virali vengono utilizzati per pazienti con sintomatologia moderata o lieve. Con i pazienti gravi il primo problema è sostenere la funzione fisiologica e guadagnare tempo per spostarli da un percorso senza ritorno verso la guarigione. Per questo, i medici si affidano a cure di supporto come ventilatori meccanici, fluidi, ossigeno, pressione sanguigna e farmaci anti-coagulazione - e non agli anti-virali. Tali terapie multifunzione non solo permetteranno la sopravvivenza, ma avranno anche un minor rischio che il patogeno sviluppi la resistenza ai farmaci che alla si verifica con gli antivirali.

#### Risultati

I campi dell'immunologia e della microbiologia si sono sempre concentrati sulla comprensione delle strategie per uccidere l'infezione, che ci ha fornito importanti innovazioni per la salute globale: vaccini e antimicrobici. E se invece la domanda fosse: non come combattere le infezioni, ma come sopravvivere ad esse. È necessario avvicinarsi alle malattie infettive a livello molecolare, cellulare, d'organo, fisiologico e organizzativo. È necessario comprendere i meccanismi che ripristinano la normale funzione nel corpo e come drogare questi percorsi per il trattamento COVID-19. Le complicanze associate all'ARDS comprendono l'ipossia dovuta al danno delle barriere capillari epiteliali ed endoteliali alveolari, con accumulo di liquidi, al collasso alveolare e alla riduzione dello scambio di gas. Il riassorbimento dei fluidi e la produzione di tensioattivi implicano processi metabolici eseguiti dalle cellule epiteliali alveolari. Si può agire sul metabolismo di queste cellule per sostenere la produzione e la secrezione di tensioattivi e il riassorbimento dei fluidi dagli alveoli per promuovere lo scambio di gas e prevenire patologie extra-polmonari causate da insufficienza respiratoria? Le barriere alveolari epiteliali e capillari endoteliali sono interrotte dai segnali infiammatori delle cellule immunitarie.

#### Rilevanza

Possiamo manipolare la fisiologia delle cellule epiteliali ed endoteliali in modo che siano resistenti ai segnali patogeni e quindi mantengano la barriera che impedisce l'accumulo di liquidi e lo scambio di gas insufficiente? Ci sono intuizioni che possono derivare dai progressi nella riparazione delle ferite, nella funzione vascolare e nelle malattie metaboliche? Il reclutamento di esperti provenienti da diversi settori che coprono tutti gli aspetti della fisiologia dell'ospite e del patogeno ci renderà meglio attrezzati per affrontare la complessa natura della sopravvivenza dell'ospite nelle infezioni.

Scheda redatta da:

Antonella Rosi, CN TISP ISS

il 24 aprile 2020