



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 - n. 55/2020

Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19

Versione del 7 luglio 2020

Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19

Versione del 7 luglio 2020

Evaristo CISBANI, Valentina DINI, Sveva GRANDE, Alessandra PALMA,
Antonella ROSI, Maria Antonella TABOCCHINI
Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità

Fulvio GASPARRINI
Radiologia Diagnostica e Interventistica, Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma

Antonio ORLACCHIO
*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Roma Tor Vergata
Radiologia PS, Policlinico Tor Vergata Roma*

Istituto Superiore di Sanità

Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19. Versione del 7 luglio 2020.

Evaristo Cisbani, Valentina Dini, Sveva Grande, Alessandra Palma, Antonella Rosi, Maria Antonella Tabocchini, Fulvio Gasparrini, Antonio Orlacchio
2020, iii, 38 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 55/2020

L'uso dell'*imaging* della Tomografia Computerizzata (TC) nella diagnosi ed evoluzione del COVID-19 si è posto fin dall'inizio della pandemia come uno strumento diagnostico complementare, a volte superiore alla tecnica di elezione ovvero alla RT-PCR, a causa dell'elevato numero di falsi negativi prodotti da quest'ultima. Questo rapporto, elaborato in collaborazione tra il Centro Nazionale delle Tecnologie Innovative per la Sanità Pubblica dell'Istituto Superiore di Sanità e la Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), vuole fare luce su quanto emerso in letteratura sull'uso della TC evidenziando le luci e le ombre di possibili usi non basati sulla Evidence Based Medicine.

Istituto Superiore di Sanità

Current situation on the use of imaging for COVID-19. Version of July 7, 2020.

Evaristo Cisbani, Valentina Dini, Sveva Grande, Alessandra Palma, Antonella Rosi, Maria Antonella Tabocchini, Fulvio Gasparrini, Antonio Orlacchio
2020, iii, 38 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 55/2020 (in Italian)

Since the beginning of the COVID-19 pandemic the Computed Tomography (CT) imaging in the diagnosis and evolution of COVID-19 has been a complementary diagnostic tool, sometimes superior to the technique of election e.g. RT-PCR, because of its high early number of false negatives produced. This report, elaborated in collaboration between the Centro Nazionale delle Tecnologie Innovative per la Sanità Pubblica of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy) and the Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM, the Italian Society of Medical Radiology), aims to shed light on what emerged in the literature on the use of CT showing the lights and shadows of its use if not based on Evidence Based Medicine.

Per informazioni su questo documento scrivere a: antonella.rosi@iss.it

Citare questo documento come segue:

Cisbani E, Dini V, Grande S, Palma A, Rosi A, Tabocchini MA, Gasparrini F, Orlacchio A. *Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19. Versione del 7 luglio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 55/2020)

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 (Sandra Salinetti e Paola De Castro)



Indice

Indice	i
Premessa.....	iii
Importanza dell'approccio radiologico per la diagnosi nella pandemia di COVID-19.....	1
TC e COVID-19: l'esperienza cinese.....	1
Descrizione delle principali lesioni polmonari associate alla patologia osservabili con TC.....	3
Schema di valutazione CO-RADS della Società radiologica dei Paesi Bassi.....	6
Quantificazione dei reperti radiologici.....	9
Associazione RT-PCR e TC	11
Esami di laboratorio complementari alla TC e RT-PCR	12
Raccomandazioni delle società scientifiche nazionali e internazionali sull'uso della T in ambito COVID-19.....	13
Diagnosi e prognosi.....	13
Follow-up	16
Intelligenza Artificiale a supporto della diagnostica radiologica	18
Raccomandazioni italiane sull'uso dell'IA in radiologia per il COVID-19	22
Ruolo della TC e Direttiva 2013/59/Euratom.....	23
Altri strumenti diagnostici nel COVID-19.....	24
Ecografia del torace.....	24
<i>Imaging</i> con risonanza magnetica	25
PET-CT	25
Esempi di protocolli per il contenimento dell'infezione COVID-19 nei reparti di diagnostica per immagini	27
Aspetti etici sull'equità di accesso dei pazienti e percorsi alle terapie	30
Sanificazione delle sale e strumentazione TC in aree COVID-19.....	31
Tecnologie per una migliore disinfezione degli ambienti clinici.....	32
Bibliografia	33

Premessa

Il 7 gennaio 2020, un nuovo coronavirus, originariamente abbreviato come 2019-nCoV dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO), è stato identificato dal tampone rinofaringeo di un paziente. Questo patogeno è stato successivamente rinominato come coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave 2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, SARS-CoV-2) e la malattia è stata chiamata COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) dalla WHO. Per affrontare la pandemia del coronavirus si è dovuti ricorrere all'arresto di molte attività economiche e socio-culturali in tutto il mondo. Contemporaneamente si è avuto un grande fermento nel campo della ricerca scientifica, sia all'interno che all'esterno del settore medico, al fine di fornire alle comunità gli strumenti per superare questa sfida minimizzandone gli impatti negativi.

Gli Stati nazionali non sempre sono stati solleciti nel fronteggiare adeguatamente una pandemia così aggressiva e spesso sono stati approntati approcci diversi sia in campo medico, per gestire immediatamente le persone infette (terapia intensiva, assistenza domiciliare, tamponi, strategia terapeutica e avvio di studi clinici vaccinali), che in campo non medico, per ritardare nel tempo il picco e ridurre il numero complessivo di casi e il numero totale di casi gravi e di morti. Le istituzioni impegnate sono state, come prima cosa, incaricate di elaborare raccomandazioni indirizzate al pubblico e agli operatori sanitari.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), come organo consultivo pubblico del Ministero della Sanità, ha avuto l'incarico di fornire consulenza tecnica e scientifica allo Stato e alle Regioni su aspetti relativi alla sanità pubblica.

Il ritmo, senza precedenti, con cui sono emerse le pubblicazioni scientifiche relative alla pandemia COVID-19 e le grandi preoccupazioni della società su molti aspetti relativi agli impatti della pandemia, rendono la sintesi della conoscenza scientifica più importante che mai. Inoltre, gli operatori sanitari sono fortemente impegnati a tempo pieno nella cura dei pazienti e non hanno tempo da dedicare all'aggiornamento della letteratura.

Scopo di questa attività è stato quello di individuare tutti gli aspetti rilevanti e di interesse per la comunità scientifica relativi all'uso della diagnostica per immagini in ambito COVID-19, realizzando un documento che presenti i risultati in modo sintetico ma significativo. L'uso dell'*imaging* TC (Tomografia Computerizzata) nella diagnosi ed evoluzione del COVID-19 si è posto fin dall'inizio della pandemia come uno strumento diagnostico paragonabile alla tecnica di elezione ovvero la *real time* RT-PCR (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*). Questa capacità della TC di risolvere molti casi di falsi negativi riportati dalla RT-PCR ha creato, soprattutto nella fase iniziale, molta confusione nell'utilizzo di questa importantissima tecnica di diagnosi. Questo rapporto elaborato in collaborazione tra il Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica dell'ISS e la Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), vuole fare la chiarezza su questi aspetti.

Importanza dell'approccio radiologico per la diagnosi nella pandemia di COVID-19

Si è molto discusso nell'ambito scientifico di come impiegare l'*imaging* nella diagnosi ed evoluzione del COVID-19. Malgrado il COVID-19 possa manifestarsi con sintomi a livello di vari organi e apparati, esso è prevalentemente una malattia respiratoria con alterazioni a livello del parenchima polmonare. Pertanto, lo studio radiologico si può avvalere dell'esame radiografico del torace (*Chest X-Rays*, CRX) e della Tomografia Computerizzata (TC) toracica.

La TC è attualmente il mezzo radiologico di elezione per seguire le lesioni polmonari in pazienti COVID-19, anche se alcuni lavori hanno suggerito che la CRX, in particolare effettuato con strumentazione portatile, possa rappresentare un utile approccio per identificare e seguire il progredire di malattia (Jacobi *et al.*, 2020). L'American College of Radiology (ACR) sottolinea che la sanificazione 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 da SARS-CoV-2. L'esame RX del torace, anche in clinostatismo, pur non offrendo reperti altamente specifici, consente un primo inquadramento dei pazienti, soprattutto in pronto soccorso, e può indirizzare la diagnosi differenziale verso altre possibili cause di impegno parenchimale polmonare, diverse dall'infezione da COVID-19. Inoltre, l'esame RX torace al letto del paziente, nei ricoverati in degenza e in terapia intensiva, è un valido strumento per il monitoraggio evolutivo della polmonite (ACR, 2020).

La CRX è certamente meno sensibile della TC nel rivelare la presenza di lesioni da COVID-19. In particolare, le tipiche opacità a vetro smerigliato (*Ground-Glass Opacity*, GGO), sono difficilmente ben visibili in CRX. Altre lesioni, ad esempio le opacità polmonari sfocate (*hazy opacities*) alla CRX risultano diffuse, il che ne rende problematica l'identificazione. Generalmente le lesioni polmonari da COVID-19, così come altre di origine virale, sono bilaterali, cosa che solitamente non si riscontra nel caso di polmoniti batteriche. Inoltre, una delle principali caratteristiche della polmonite da SARS-CoV-2 è l'alta 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 invece alla CRX un aspetto simile a quelle di altre patologie (Jacobi *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2019).

Rispetto al CRX, la TC permette di valutare l'estensione della malattia, aiutando a stratificare i pazienti in base al rischio prognostico. La TC può inoltre valutare la necessità di ventilazione o di ossigeno supplementare nei pazienti con estensione limitata di malattia, e individuare eventuali altre patologie. Anche per il follow-up la TC svolge un ruolo importante.

Tutti questi aspetti verranno approfonditi nei paragrafi che seguono.

TC e COVID-19: l'esperienza cinese

L'importanza dell'approccio radiologico per la diagnosi nella pandemia da COVID-19 è testimoniato dal significativo aumento a partire da dicembre 2019 di pubblicazioni scientifiche sull'argomento, la maggior parte lavori di autori cinesi. Su 17531 lavori reperibili sulla piattaforma Pubmed con parola chiave "COVID-19", 751 sono relative all'utilizzo di TC in questo ambito (fonte: Pubmed, al 31 maggio 2020).

In Figura 1 è mostrato tale aumento (fonte: Pubmed) da dicembre 2019 al 31 maggio 2020 utilizzando come parole chiave CT+COVID.

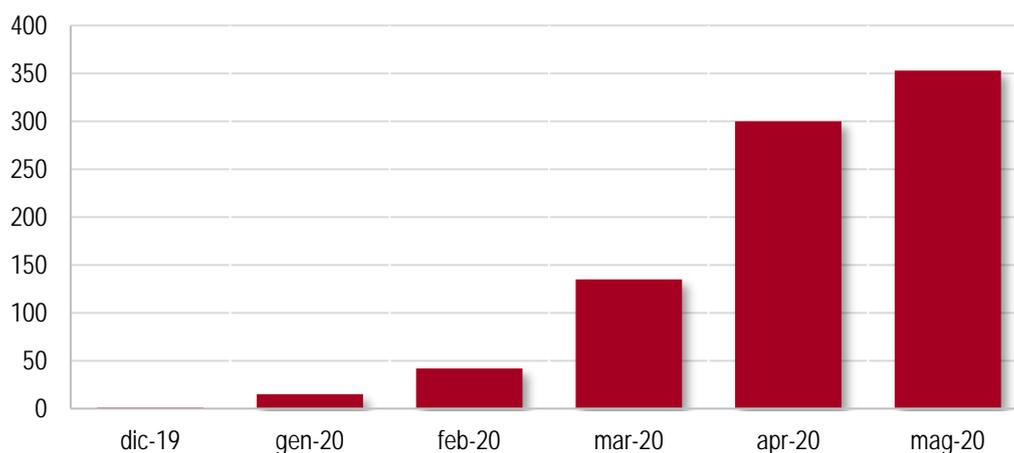


Figura 1. Andamento delle pubblicazioni con parole chiave CT+COVID (Fonte: Pubmed, 31 maggio 2020)

Anche la ricerca delle parole chiave "Pneumonia+CT" (fonte Pubmed, fino al 31 maggio 2020) mostra un forte incremento delle relative pubblicazioni a partire da gennaio 2020 come mostrato in Figura 2.

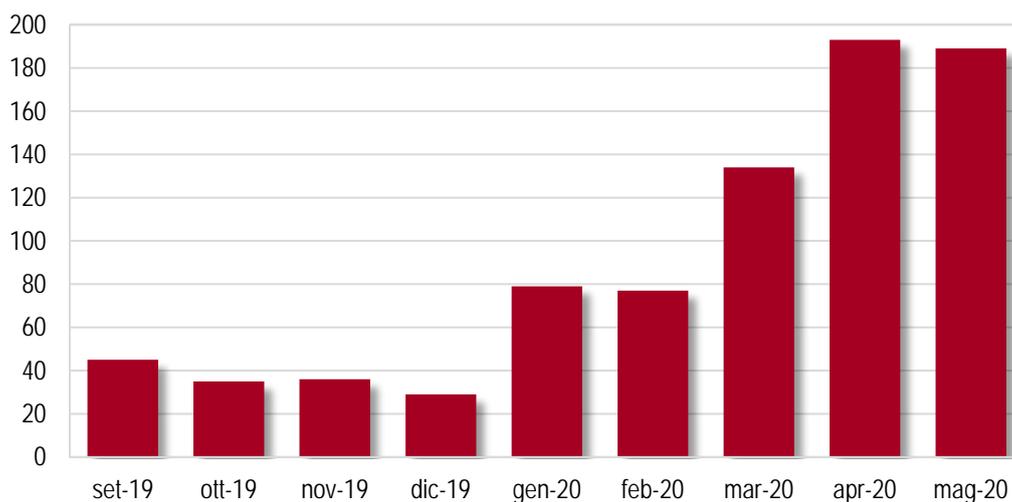


Figura 2. Andamento delle pubblicazioni con parole chiave "Pneumonia+ CT" (Fonte: Pubmed, 31 maggio 2020)

Va sottolineato che in questo periodo di emergenza si è fatto un ampio uso di "ultra-rapid peer review", il che a volte è andato a scapito della qualità delle pubblicazioni (Hope *et al.*, 2020b).

Nonostante ciò è possibile effettuare alcune importanti considerazioni generali e anche evincere le motivazioni per cui nel momento più critico dello sviluppo dell'epidemia nella provincia di Hubei si sia derogato da principi generali condivisi secondo cui la TC non dovrebbe essere usata per lo screening o come test di prima linea per diagnosticare il COVID-19 (Hope *et al.*, 2020a; Erturk, 2020; Huang *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020; Raptis *et al.*, 2020). Interessante a questo riguardo l'editoriale di Xue e Jin in riferimento alle linee guida della National Health Commission of the People's Republic of China (NHCC) dove nel passaggio dalla versione 5 alla 6 si indica di nuovo la tecnica RT-PCR per la diagnosi di prima linea del COVID-19 modificando l'orientamento sull'uso della TC. Nonostante la consapevolezza che la RT-PCR rappresentasse il gold standard per la diagnosi del COVID-19, a causa di problemi pratici di campionamento

e del possibile basso carico virale, si è avuto un gran numero di falsi negativi (dal 30 al 50%). Di fatto, una TC iniziale evidenziava un tasso molto più alto di reperti riferibili a COVID-19 rispetto alla prima RT-PCR (98% vs. 71%). Oltre agli aspetti legati alla necessità di conferma (in caso di falsi negativi) e ai tempi più lunghi di risposta rispetto alla TC, alla scarsa disponibilità di kit diagnostici per RT-PCR si poneva il problema delle lunghe liste di attesa di pazienti che dovevano essere esaminati e isolati nella Provincia di Hubei insieme ai rischi di esposizione al virus da parte del personale medico che doveva effettuare le procedure (Xue & Jin, 2020).

La situazione di emergenza e il problema del contagio da parte di asintomatici (soprattutto bambini) ha spinto la Cina verso un ampio uso della TC per lo screening anche in età pediatrica (Dong *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020), discostandosi dai criteri di giustificazione riportati dalle normative internazionali di radioprotezione (Direttiva 2013/59/Euratom). La Comunità scientifica internazionale ha risposto in modo rigoroso e forte contro l'uso della TC come screening diagnostico di prima linea (American College of Radiology 2020; FISM-SIRM-SIUMB, 2020) e l'uso della TC in età pediatrica non è stato mai più proposto in pubblicazioni indicizzate o preprint. Solo recentemente, un lavoro sull'*International Journal of Indian Radiology* ha riportato un caso isolato di inserimento della TC nel protocollo di gestione dei pazienti pediatrici (Rishi *et al.*, 2020).

Sempre l'editoriale di Xue e Jin riporta che dopo 2 settimane di piena pandemia, in cui si è assistito ad un ampio utilizzo di TC per l'identificazione di nuovi casi, un gran numero di pazienti era stato ospedalizzato e nella 6^a edizione del documento della NHCC l'indicazione alla TC come mezzo diagnostico precoce veniva cancellata. In questa versione delle raccomandazioni si conferma la RT-PCR come il gold standard diagnostico per il Paese e si ribadisce la TC come uno degli strumenti più validi e praticabili nella diagnosi e trattamento del COVID-19. In particolare, si sottolinea che la capacità di individuare opacità a "vetro smerigliato" (feature GGO) in pazienti asintomatici senza febbre e il fatto che elementi di *imaging* correlino con la severità della malattia ne fanno uno strumento di estrema importanza per una valutazione rapida e accurata di follow-up del trattamento (Xue & Jin, 2020). Fan & Liu commentano ulteriormente l'esperienza cinese, riportando i suggerimenti e i punti chiave evidenziati nella 7^a versione delle raccomandazioni ufficiali per i protocolli di diagnosi e trattamento del COVID-19 (Fan & Liu, 2020). Pur ribadendo che la TC non debba essere utilizzata per diagnosi iniziale, si afferma che in casi sospetti, data la % importante di falsi negativi alla RT-PCR, l'*imaging* possa rappresentare un potente mezzo di indagine per individuare rapidamente e isolare casi con storia epidemiologica, caratteristiche cliniche e sospetta polmonite virale

Si sottolinea inoltre la necessità di una valutazione quantitativa delle immagini TC per arrivare a definire la stadiazione di malattia rispetto al risultato clinico.

Descrizione delle principali lesioni polmonari associate alla patologia osservabili con TC

Per distinguere l'infezione da COVID-19 da altre patologie attraverso l'uso dell'*imaging* TC è necessario considerare tutte le informazioni cliniche disponibili, l'eventualità di una esposizione e le diagnosi alternative. Fin dai primi casi di polmonite da infezione da coronavirus (COVID-19), rilevata a Wuhan, in Cina, numerosi studi soprattutto di autori cinesi, riferiti a casi esaminati tra gennaio e febbraio 2020, hanno cercato di descrivere le caratteristiche dell'*imaging* TC toracica di pazienti ospedalizzati per tale infezione. La TC vanta una grande sensibilità (tra 94% e 97%) nel rilevare le alterazioni riferibili a polmonite interstiziale ma le caratteristiche dell'*imaging* TC hanno una scarsa specificità per la diagnosi di COVID-19 (~ 39%). Una recente meta-analisi che ha confrontato TC e RT-PCR ha dimostrato che la TC possiede un basso valore predittivo positivo e un rischio concomitante di alte false-positività nelle aree a bassa prevalenza (Kim *et al.*, 2020). Ad oggi, permangono notevoli lacune di conoscenza riguardo alle caratteristiche dell'*imaging* TC toracica nel COVID-19: la specificità delle tecniche radiologiche è bassa poiché altre malattie o comorbidità, quali lo

scompenso cardiaco e le malattie croniche polmonari anche infettive, possono avere aspetti sovrapponibili. Bao *et al.* hanno eseguito uno studio con una revisione sistematica e meta-analisi dei risultati degli studi pubblicati sull'argomento in un arco di tempo di 3 mesi su dati aggregati per valutare la diagnosi di COVID-19 con TC toracica (Bao *et al.*, 2020). Lo studio condotto su diversi ospedali con diversi settings, e quindi con risultati generalizzabili, ha però anche diversi limiti: la maggior parte degli studi inclusi non distingue tra pazienti con sintomi clinicamente lievi, moderati e gravi; alcuni pazienti possono presentare co-morbilità e malattie croniche (diabete, ipertensione), fattori che possono influenzare l'aspetto delle immagini. Infine, va tenuto conto della grande variabilità sia di scanner TC sia interpretativa dei singoli radiologi.

Nella fase iniziale della malattia, la TC mostra tipicamente opacizzazioni bilaterali a vetro smerigliato (GGO), definite come un'attenuazione polmonare sfocata con conservazione dei margini bronchiali e vascolari), con una prevalente distribuzione periferica simmetrica, in sede sub-pleurica; possono essere focali e avere forma rotondeggiante. Sovrapposte alle GGO possono apprezzarsi alterazioni ad aspetto reticolare intra-lobulare, a costituire il pattern "crazy-paving", solitamente associato ad uno stadio più grave della malattia (Ye *et al.*, 2020).

Pazienti valutati diversi giorni dopo l'inizio dei sintomi possono presentare zone di consolidamento lineare (per consolidamento si intende una opacizzazione più densa che oscura i margini dei vasi e le pareti delle vie aeree) o aree di GGO con alone di consolidamento periferico (*Reverse Halo Sign*). Entrambe queste alterazioni suggeriscono l'organizzazione di polmonite, che è un'evoluzione comune nelle lesioni polmonari interstiziali (Pan *et al.*, 2020). Il consolidamento estensivo è associato ad una prognosi più sfavorevole nei pazienti più compromessi (Wu *et al.*, 2020).

Secrezioni mucose, noduli centro-lobulari, consolidamento lobare, linfadenopatia o versamenti pleurici significativi sono raramente riscontrati in COVID-19. Di conseguenza, queste evidenze suggeriscono diagnosi alternative o complicanze come super-infezione batterica o insufficienza cardiaca.

È importante ricordare che uno studio ha dimostrato che, nei primi 3 giorni (giorno 0 – giorno 2) dall'insorgenza della sintomatologia clinica, nel 56% dei pazienti possono non essere presenti anomalie alla TC del torace (Bernheim *et al.*, 2020).

In uno studio retrospettivo (Li *et al.*, 2020) su 131 pazienti si è riscontrato che la maggior parte delle lesioni identificate nelle immagini TC del torace erano lesioni multiple dei polmoni bilaterali, con lesioni più localizzate nel polmone periferico, l'83% dei pazienti aveva più di due lobi coinvolti, il 15% presentava opacità a vetro smerigliato, e il 47% sia opacità a vetro smerigliato che consolidamento delle lesioni mentre la TC iniziale al torace non ha rivelato alcuna lesione in 6 dei 131 pazienti. Solo in rari casi sono state rilevate complicanze come ispessimento pleurico, idrotorace, e versamento pericardico e linfonodi mediastinici ingrossati mentre nel follow-controllare sono stati riscontrati cambiamenti nel tempo molto rapidi.

Nel lavoro di Meng *et al.* sono stati esaminati retrospettivamente 58 casi asintomatici con polmonite COVID-19 (Meng *et al.*, 2020). In questa coorte la caratteristica predominante dei risultati TC era l'opacità a vetro smerigliato (GGO) (55, 94,8%) con distribuzione periferica (44, 75,9%), posizione unilaterale (34, 58,6%) e con il coinvolgimento di uno o due lobi (38, 65,5%).

Nel lavoro di Wang *et al.* sono state esaminate le scansioni TC toraciche di 66 pazienti COVID-19 ricoverati in Cina. Le caratteristiche radiologiche predominanti erano lesioni sparse (65%), bilaterali (76%), con opacità a vetro smerigliato nel 97% dei casi e broncogramma aereo nel 71%. In questo lavoro quarantotto pazienti (73%) hanno avuto più di due lobi coinvolti e dodici pazienti (18%) presentavano almeno una condizione di comorbilità. Sono stati osservati anche trazione pleurica (44%), *crazy paving* (23%), ispessimento settale interlobulare (17%) e consolidamento (11%) (Wang *et al.*, 2020).

Il lavoro di Zhang *et al.* su 5 casi e quello di Lei *et al.* su 14 pazienti con infezione COVID-19 mettono in luce caratteristiche simili ai lavori precedenti (Zhang *et al.*, 2020; Lei *et al.*, 2020).

Secondo l'evoluzione del coinvolgimento polmonare valutato alla TC sono state definite tre fasi della polmonite (Wang *et al.*, 2020) (Tabella 1):

- § 1 - 7 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, è la fase iniziale, che può progredire rapidamente;
- § 8-14 giorni, è la fase avanzata con l'estensione delle alterazioni che si mantengono ad un livello stabile;
- § dopo 14 giorni, l'estensione del coinvolgimento polmonare comincia a diminuire.

Tabella 1. Progressione del coinvolgimento polmonare valutato tramite TC (da Wang *et al.*, 2020)

Fase polmonite	Manifestazioni	Caratteristiche
1 - 7 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi (possibile progressione rapida)	Coinvolgimento sia del parenchima che dell'interstizio polmonare con alterazioni singole o multiple contemporaneamente e disposizione periferica e sub-pleurica.	§ GGO § GGO + consolidamento § GGO + ispessimento reticolare
8-14 giorni fase avanzata con estensione delle alterazioni che si mantengono a livello stabile	Progressione della malattia, con aumento delle anomalie precedenti	§ GGO diventa GGO + ispessimento reticolare + GGO § GGO + ispessimento reticolare diventa consolidamento
dopo 14 giorni l'estensione del coinvolgimento polmonare comincia a diminuire	Insorgono segni di riparazione del tessuto polmonare fino alla completa risoluzione del quadro che può progredire in maniera sincrona o meno tra le varie zone polmonari	§ strie sub-pleuriche § distorsione della trama bronchiale § strie fibrotiche

L'evoluzione della quantità di polmone interessato va di pari passo con l'evoluzione delle alterazioni polmonari presenti. Con il progredire della malattia, sia il coinvolgimento del parenchima che dell'interstizio evolvono, manifestando un aumentare delle anomalie precedenti, il GGO si trasforma in ispessimento reticolare più GGO e l'ispessimento reticolare più GGO si trasforma in consolidamento. Con il passare del tempo, i segni di riparazione del tessuto polmonare, quali strie sub-pleuriche, distorsione della trama bronchiale e strie fibrotiche, iniziano ad insorgere fino alla completa risoluzione del quadro che può progredire in maniera sincrona o meno tra le varie zone polmonari.

Dagli studi precedentemente citati si può quindi concludere che i segni TC tipici sono:

- § GGO (83,31%),
- § GGO mista a consolidamento (58,42%),
- § ispessimento della pleura adiacente (52,46%),
- § ispessimento dei setti interlobulari (48,46%)
- § broncogramma aereo (46,46%).

Le distribuzioni anatomiche più diffuse sono

- § infezione polmonare bilaterale (78,20%)
- § distribuzione periferica (76,95%).

Le incidenze più elevate sono nel lobo inferiore destro (87,21%), sinistro (81,41%) e nei lobi inferiori bilaterali (65,22%). Anche il lobo superiore destro (65,22%), medio destro (54,95%) e superiore sinistro (69,43%) sono comunemente coinvolti. L'incidenza dei lobi bilaterali superiori è del 60,87%. Una parte considerevole dei pazienti ha tre o più lobi coinvolti (70,81%).

Da notare, inoltre, che in letteratura sono riportati casi di polmonite asintomatica tra i pazienti con infezione da COVID-19 diagnosticata con RT-PCR e confermata alla TC. Pertanto, occorre prestare attenzione all'identificazione di tali pazienti atipici, poiché questi possono essere fonti di trasmissione comunitaria. Tuttavia, sono stati riportati anche casi di pazienti COVID-19 con radiografie o TC del torace negative (Chan *et al.*, 2020). Ci sono poi alcuni studi che hanno cercato di valutare le caratteristiche cliniche e le manifestazioni del COVID-19 nelle TC confrontando i pazienti con polmonite da COVID-19 con pazienti con polmonite non-COVID-19 (Cheng *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020). Da questi studi si evince la grande potenzialità di confermare il COVID-19 mediante TC toracica, in particolare a sezione sottile, che risulta molto elevata tra gli individui sintomatici e ad alto rischio ma ha un grande valore anche nei casi asintomatici dal momento che l'*imaging* TC di tali casi ha caratteristiche definite. È perciò importante prestare attenzione alla sorveglianza di tali pazienti poiché le loro condizioni possono avere evoluzioni in tempi molto rapidi.

Schema di valutazione CO-RADS della Società radiologica dei Paesi Bassi

Il ruolo della TC al torace in COVID-19 è in costante evoluzione, con differenti opinioni su quando e come la tecnica dovrebbe essere utilizzata per il *workup* clinico o le decisioni terapeutiche. Perciò all'inizio di marzo 2020, la Società radiologica dei Paesi Bassi (Nederlandse Vereniging voor Radiologie, NVvR) ha avviato una rete COVID-19 che ha portato allo sviluppo di CO-RADS, uno schema di valutazione per categorie per il coinvolgimento polmonare di COVID-19 osservato con TC toracica senza contrasto, che permette di effettuare in maniera ottimale la previsione di COVID-19 in pazienti con sintomi da moderati a gravi di COVID-19 (Prokop *et al.*, 2020). La NVvR ha sviluppato CO-RADS sulla base di studi precedenti sulla standardizzazione, come Lung-RADS o BI-RADS (An *et al.*, 2019).

CO-RADS valuta il sospetto di coinvolgimento polmonare di COVID-19 su una scala da 1 (molto bassa) a 5 (molto alta). Il sistema è stato valutato utilizzando 105 TC toraciche di pazienti ricoverati in ospedale con sospetto clinico di COVID-19 in cui è stata eseguita la RT-PCR (età 62 ± 16 anni, 61 uomini, 53 con RT-PCR positiva). Otto osservatori hanno valutato le scansioni utilizzando CO-RADS. Vi è stato un accordo assoluto tra gli osservatori in 573 (68,2%) su 840 osservazioni. Va sottolineato come CO-RADS sia un sistema basato sulla TC che valuta il sospetto di coinvolgimento polmonare in COVID-19; l'interpretazione effettiva del fatto che un paziente soffra di COVID-19 deve però includere altri dati, come test di laboratorio, risultati clinici, tipo e durata dei sintomi. Allo stato attuale, lo standard di riferimento per la diagnosi di COVID-19 rimane la RT-PCR positiva. Nella pratica clinica, tuttavia, ciò può richiedere test ripetuti, inclusi campioni bronchiali profondi e fecali e può essere ostacolato dalla scarsità di test in aree ad alta prevalenza. Una panoramica di CO-RADS è riportata nelle Tabelle 2, 3 e 4 nelle successive Figure 3-7.

Tabella 2. Panoramica delle categorie CO-RADS e il corrispondente livello di sospetto per coinvolgimento polmonare di COVID-19 (estratto da Prokop *et al.*, 2020)

Categoria	Livello di sospetto per coinvolgimento polmonare di COVID-19	Descrizione
CO-RADS 0	Non interpretabile	Scansione tecnicamente insufficiente per assegnare un punteggio
CO-RADS 1	Molto basso	Normale o non -infettivo
CO-RADS 2	Basso	Tipico di altre infezioni ma non di COVID-19
CO-RADS 3	Equivoco/non sicuro	Caratteristiche compatibili con COVID-19, ma anche con altre malattie
CO-RADS 4	Elevato	Sospetto per COVID-19
CO-RADS 5	Molto elevato	Tipico per COVID-19
CO-RADS 6	Comprovato	RT PCR positiva per SARS-CoV-2

Tabella 3. Caratteristiche di coinvolgimento polmonare di COVID-19 (estratto da Wang et al., 2020)

Caratteristiche	Descrizione
Obbligatorie	<ul style="list-style-type: none"> § Opacità a vetro smerigliato, con o senza consolidamento, in regioni dei polmoni vicine alle superfici pleuriche viscerali, incluse fessure (è possibile il risparmio delle aree subpleuriche) § Distribuzione multifocale bilaterale
Associate ai modelli di conferma	<ul style="list-style-type: none"> § Regioni a vetro smerigliato <ul style="list-style-type: none"> - Demarcazione non netta, forma (metà) arrotondata - Demarcazione netta, che sottolinea la forma di lobuli polmonari secondari multipli adiacenti § <i>Crazy paving</i> § Modelli compatibili con polmonite organizzata § Vasi ispessiti all'interno di anomalie parenchimali riscontrate in tutti i modelli di conferma

Tabella 4. Categorie CO-RADS (estratto da Prokop et al., 2020)

Categoria	Descrizione
CO-RADS 0	Viene scelto se nessuna delle cinque categorie può essere assegnata a causa di scansioni incomplete o di qualità insufficiente, ad esempio a causa di gravi artefatti dovuti a tosse o respirazione.
CO-RADS 1	Implica un livello molto basso di sospetto per il COVID-19 sulla base di una TC normale o di risultati TC di inequivocabile eziologia non infettiva. Utilizzando questa definizione, l'enfisema lieve o grave, i noduli periscissurali, i tumori polmonari o la fibrosi sono classificati come CO-RADS 1. La categoria è identica alla categoria "negativa per polmonite" della dichiarazione di consenso RSNA (Simpson et al., 2020).
CO-RADS 2	Implica un livello basso di sospetto per il COVID-19, sulla base di risultati TC dei polmoni tipici dell'eziologia infettiva ma non compatibili con COVID-19. Esempi sono la bronchite, la bronchiolite infettiva, la broncopolmonite, la polmonite lobare e l'ascenso polmonare. Le caratteristiche includono il segno "albero in fiore", opacità nodulare centrilobulare, consolidamento lobare o segmentale e cavitazione polmonare. Queste caratteristiche sono simili a quelle della categoria "aspetto atipico" della dichiarazione di consenso RSNA (Simpson et al., 2020). Ai casi con ispessimento settale interlobulare liscio con versamento pleurico, che fa anche parte di questa categoria nella classificazione di RSNA, viene assegnato CO-RADS 1 se considerato tipico per l'edema polmonare interstiziale o CO-RADS 3 se opacità a vetro smerigliato che può simulare il coinvolgimento polmonare da COVID-19. Questa scelta è stata fatta perché CO-RADS descrive il coinvolgimento polmonare e non il coinvolgimento cardiaco di COVID-19.
CO-RADS 3	Implica risultati equivoci per il COVID-19 basandosi su caratteristiche TC che possono essere trovate anche in altre polmoniti virali o eziologie non infettive. I risultati includono: vetro smerigliato peri-ilare, vetro smerigliato omogeneo esteso con o senza risparmio di alcuni lobuli polmonari secondari, o vetro smerigliato insieme a ispessimento settale interlobulare liscio con o senza versamento pleurico in assenza di altri reperti TC tipici. CO-RADS 3 include anche piccole opacità a vetro smerigliato che non sono centrolobulari (altrimenti CO-RADS 2) o non situate vicino alla pleura viscerale (altrimenti CO-RADS 4). Inoltre, contiene modelli di consolidamento compatibili con l'organizzazione della polmonite senza altri reperti tipici di COVID-19. Questa categoria si sovrappone parzialmente alla categoria "aspetto indeterminato" della dichiarazione di consenso RSNA, ma include quei casi con minore probabilità di COVID-19 (Simpson et al., 2020).
CO-RADS 4	Implica un alto livello di sospetto per COVID-19 sulla base di risultati TC tipici di COVID-19 ma che mostrano alcune sovrapposizioni con altre polmoniti (virali). I risultati sono simili al CO-RADS 5 ma non si trovano a contatto con la pleura viscerale o si trovano in modo unilaterale, sono in una distribuzione peri-broncovascolare predominante o sono sovrapposti a gravi anomalie polmonari preesistenti diffuse. CO-RADS 4 comprende le caratteristiche della categoria "aspetto indeterminato" della dichiarazione di consenso RSNA che sono associate a una maggiore probabilità di COVID-19 (Simpson et al., 2020).
CO-RADS 5	Implica un livello molto alto di sospetto per il COVID-19 sulla base di risultati TC tipici. Le caratteristiche obbligatorie sono opacità a vetro smerigliato, con o senza consolidamenti, nelle regioni polmonari vicine alle superfici pleuriche viscerali, comprese le fessure, e una distribuzione bilaterale multifocale. Altre classificazioni descrivono solo una posizione periferica, ma è tipica anche la vicinanza alla scissura pleurica minore o maggiore. Può essere presente risparmio subpleurico. Non è presente in modo frequente la predominanza del lobo inferiore precedentemente descritta in casi altrimenti tipici di RT-PCR positivi e quindi la predominanza del lobo inferiore è stata esclusa come caratteristica richiesta.



Figura 3. Esempi di CO-RADS 1
(su gentile concessione Dipartimento Emergenza e accettazione, Radiologia DEA, Policlinico Tor Vergata, Roma)

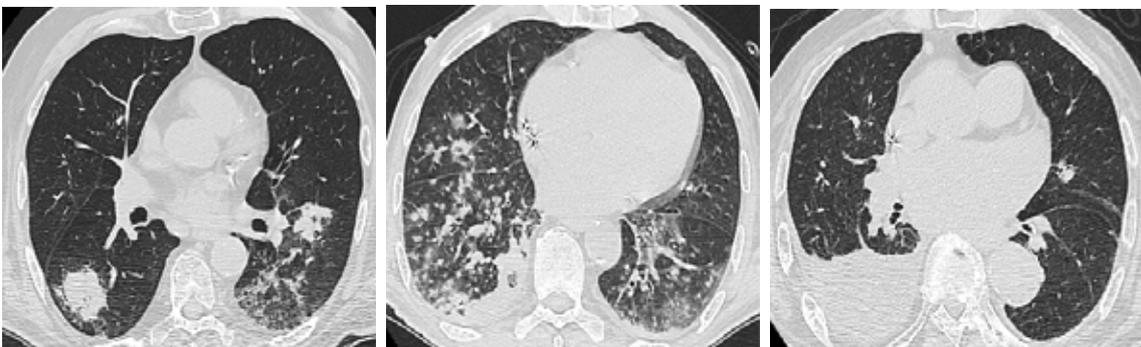


Figura 4. Esempi di CO-RADS 2
(su gentile concessione Dipartimento Emergenza e accettazione, Radiologia DEA, Policlinico Tor Vergata, Roma)

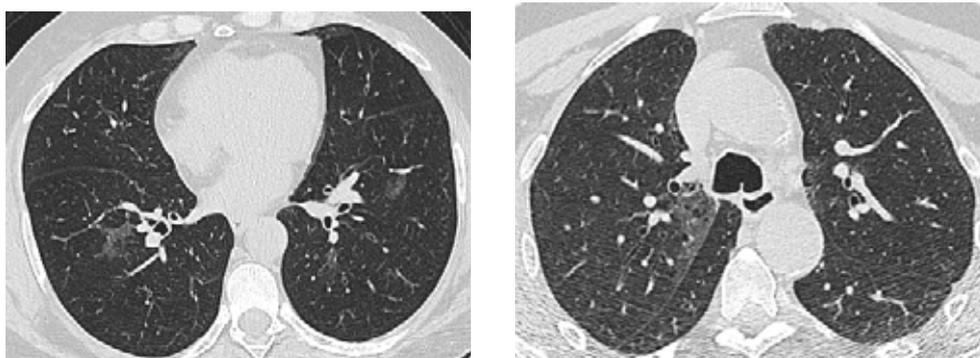


Figura 5. Esempi di CO-RADS 3
(su gentile concessione Dipartimento Emergenza e accettazione, Radiologia DEA, Policlinico Tor Vergata, Roma)

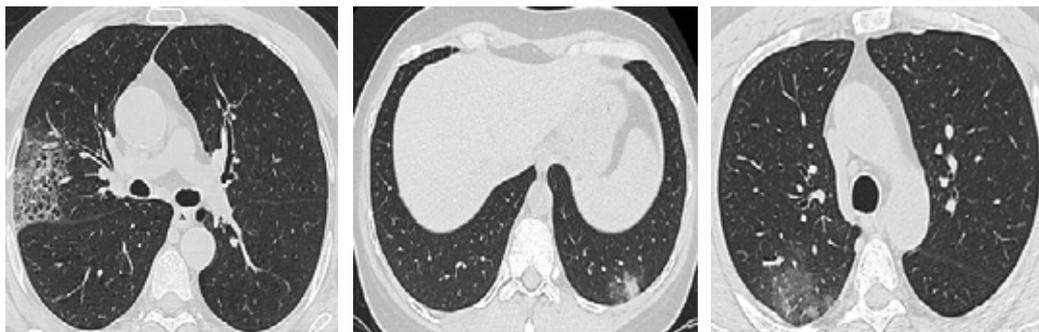


Figura 6. Esempi di CO-RADS 4

(su gentile concessione Dipartimento Emergenza e accettazione, Radiologia DEA, Policlinico Tor Vergata, Roma)

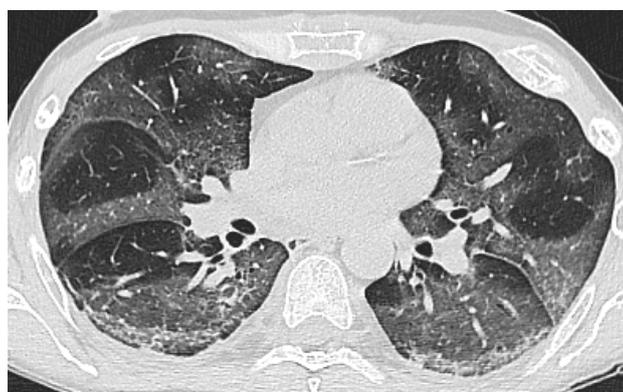


Figura 7. Esempi di CO-RADS 5

(su gentile concessione Dipartimento Emergenza e accettazione, Radiologia DEA, Policlinico Tor Vergata, Roma)

In conclusione, CO-RADS è stato in grado di distinguere tra i pazienti con PCR positiva da quelli con PCR negativa con un'area sotto la curva ROC (AUC) media di 0,91 (intervallo di confidenza al 95%, 0,85-0,97). L'AUC media è aumentata a 0,95 (intervallo di confidenza 95%, 0,91-0,99) se è stata accettata anche una diagnosi clinica di COVID-19.

Quantificazione dei reperti radiologici

Sono stati descritti vari sistemi di quantificazione visiva e automatica dell'estensione della malattia alla TC dimostrando una correlazione diretta tra danno polmonare, gravità clinica e prognosi (Zhou S, Zhu T *et al.*, 2020; Yang R *et al.*, 2020; Li K *et al.*, 2020). La valutazione delle regioni ben ventilate del polmone può essere calcolata come surrogato della funzione respiratoria residua. Il volume di polmone aerato in una *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) è sostanzialmente ridotto e potrebbe rappresentare un parametro importante per l'impostazione appropriata dei parametri principali della ventilazione meccanica, come il volume tidale (VT) e la pressione positiva di fine espirazione (*Positive End-Expiratory Pressure*, PEEP) (Gattinoni & Pesenti, 2020) Questo parametro può essere calcolato con software semi-automatici di elaborazione delle immagini TC. Nel COVID-19, un rapporto inferiore al 70-75% tra il volume polmonare ben aerato alla TC e la capacità polmonare totale è stato associato ad un rischio di ricovero in terapia intensiva e rischio di morte più elevato.

Un interessante documento è la dichiarazione di consenso degli esperti della Radiological Society of North America (RSNA) su risultati di TC toraciche correlate a COVID-19, approvata dalla Society of Thoracic Radiology, dall'American College of Radiology e da RSNA; in esso viene suggerito di utilizzare, per quattro categorie di risultati TC in presenza di COVID-19 (Caratteristiche tipiche, Caratteristiche indeterminate, Caratteristiche atipiche, TC negativa per la polmonite), un linguaggio standardizzato per il relativo referto (Simpson *et al.*, 2020). Il linguaggio dei referti non dà una probabilità esatta per polmonite COVID-19, che dipende da diversi fattori tra cui la prevalenza in una comunità, l'esposizione, i fattori di rischio e la presentazione clinica. Piuttosto, il linguaggio di riferimento si concentra sui risultati della TC riportati in letteratura e sulla tipicità di queste caratteristiche nella polmonite COVID-19 rispetto ad altre malattie. Nel linguaggio suggerito per referto sono inclusi identificatori di codifica univoci tra parentesi che possono essere utilizzati per un futuro data mining (Tabella 5).

Tabella 5. Linguaggio suggerito per i referti TC in presenza di polmonite da COVID-19 proposto dalla Radiological Society of North America (RSNA) (modificata da Simpson *et al.*, 2020)

Classificazione immagine	Razionale	Indicazioni TC	Linguaggio proposto per i referti TC
Aspetti tipici	Caratteristiche di <i>imaging</i> comunemente riportate per polmonite da COVID-19	Opacità a vetro smerigliato (GGO) periferica, bilaterale con o senza consolidamento o linee visibili intralobulari (<i>crazy-paving</i>) GGO multifocale con morfologia arrotondata con o senza consolidamento o linee visibili intralobulari (<i>crazy-paving</i>). Area focale di GGO delimitata da anello periferico \pm completo di consolidazione (<i>reversed halo sign</i>) o altre indicazioni di polmonite organizzata (viste successivamente nella malattia)	"Sono presenti caratteristiche di <i>imaging</i> di polmonite da COVID-19 comunemente riportate. Altri processi quali polmonite da influenza o polmonite organizzata o per tossicità da farmaci e danni del tessuto connettivo possono causare un pattern simile" (Cov19Typ)
Aspetti indeterminati	Caratteristiche di <i>imaging</i> non specifiche per polmonite da COVID-19	Assenza di caratteristiche tipiche e presenza di: GGO multifocale, diffusa, perilare o unilaterale con o senza consolidamento, mancante di una distribuzione specifica e non arrotondato o non periferico. Poche e molto piccole GGO con una distribuzione non arrotondata e non periferica	"Le caratteristiche di <i>imaging</i> possono essere viste come polmonite da COVID-19, sebbene siano non specifiche e possano verificarsi in una varietà di processi infettivi e non infettivi" (Cov19Ind)
Aspetti atipici	Caratteristiche di <i>imaging</i> non comuni o mai riportate per polmonite da COVID-19	Assenza di caratteristiche tipiche e indeterminate e presenza di: Consolidamento isolato lobare o segmentale senza GGO Piccoli noduli (centrolobulari, "albero in fiore") Cavitazione dei polmoni Ispessimento liscio dei setti interlobulari con versamento pleurico.	Le caratteristiche di <i>imaging</i> sono atipiche o non comunemente riportate per polmonite da COVID-19. Devono essere considerate diagnosi alternative. (Cov19Aty)
Negativa per polmonite	Assenza di caratteristiche di polmonite	Assenza di caratteristiche TC che suggeriscano polmonite	Non sono presenti aspetti TC che indichino polmonite (N.B. la TC può essere negativa nei primi stadi di COVID-19) (Cov19Neg)

Nel documento RSNA si sottolinea che al momento, la maggior parte delle società radiologiche non raccomanda lo screening TC per il rilevamento di COVID-19. Tuttavia, si prevede che ci sarà un'evoluzione dell'uso della TC nella gestione clinica, anche in relazione alle informazioni ottenibili da referti diagnostici incidentali attribuibili a COVID-19 (Simpson *et al.*, 2020).

Associazione RT-PCR e TC

La velocità di diffusione del nuovo coronavirus SARS-CoV-2 ha reso necessario l'individuazione di metodi di diagnosi precoce per poter contrastare la pandemia per gestire i pazienti in maniera opportuna. In questo contesto la TC, grazie alla sua ampia disponibilità e velocità del tempo di esame, è stata molto utilizzata in un periodo di forte emergenza in Cina, soprattutto nella zona di Hubei, come strumento per la diagnosi precoce di pazienti con COVID-19.

È diventato quindi urgente indagare e valutare le prestazioni diagnostiche della TC toracica nel differenziare la polmonite COVID-19 rispetto ad altre polmoniti e/o malattie respiratorie, che presentano sintomi simili, a patto che i criteri di valutazione siano clinicamente semplici e di facile interpretazione (1-Lesioni GGO predominanti; 2-Lesioni GGO e periferico predominanti; 3-Lesioni GGO bilaterali predominanti; 4-Lesioni GGO e periferico-bilaterali predominanti; 5-Lesioni GGO bilaterale e periferica senza anomalie delle vie aeree, noduli, linfadenopatia mediastinica e versamento pleurico) (Ai *et al.*, 2020). Il test RT-PCR rileva la presenza di RNA virale nel campione biologico attraverso l'identificazione di specifiche sequenze genomiche del virus e la loro amplificazione e rientra nella metodica molecolare NAT (*Nucleic Acid Testing*) attualmente raccomandata dalla WHO e dallo Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle malattie (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) per la diagnosi di COVID-19 (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020; Rapporto ISS COVID-19 n.46/2020). I risultati della TC rispetto ai risultati della RT-PCR sono ottenuti più velocemente e la sensibilità è risultata superiore (97,2% alla presentazione del paziente in ospedale, rispetto all'84,6% del primo ciclo RT-PCR) per cui da alcuni autori è stato suggerito, per evitare diagnosi errate, di isolare anche i pazienti con risultati positivi di *imaging*, ma RT-PCR negativa, che deve essere ripetuta in giorni successivi per determinare se si è trattato di un risultato falso-negativo (Ai *et al.*, 2020; Long *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020; Fang *et al.*, 2020). Inoltre, per quanto concerne i pazienti sintomatici con test RT-PCR negativi, più del 70% presenta alterazioni TC tipiche ma a causa della sovrapposizione delle caratteristiche di *imaging* tra polmonite COVID-19 e altre polmoniti virali, queste TC del torace potrebbero essere falsamente positive per COVID-19.

Sulla base di questi primi lavori diversi autori hanno iniziato a mettere a confronto i due tipi di esame e a valutare il valore diagnostico della TC e della RT-PCR per la polmonite COVID-19 in quanto non è ancora certo, da un punto di vista scientifico, se quest'ultima possa essere il test di elezione alla luce della percentuale abbastanza alta di risultati falsi-positivi e falsi-negativi che ha portato a suggerire l'*imaging* radiologico come una potenziale soluzione diagnostica (Ai *et al.*, 2020; Tavare *et al.*, 2020; Xie *et al.*, 2020). In generale, la RT-PCR, presenta un'alta sensibilità se eseguita in laboratori attrezzati e da personale specificamente addestrato. Questa raccomandazione può spiegare l'alta percentuale di falsi positivi e falsi negativi riscontrati durante l'emergenza insieme ad un'altra serie di motivazioni quali la bassa carica virale, un campione preso non correttamente o preso in piccole quantità, la qualità del kit utilizzato ecc.

Se il test RT-PCR è uno standard di riferimento imperfetto, alcuni casi "falsi positivi" alla TC possono effettivamente essere "veri positivi". Infatti, dai risultati di alcuni studi (Pan *et al.*, 2020), circa l'81% dei pazienti con risultati negativi alla RT-PCR ma positivi alla TC del torace sono stati riclassificati come casi probabili per COVID-19, grazie all'analisi completa dei sintomi, delle manifestazioni tipiche della TC e dei follow-up.

Un recente lavoro (He *et al.*, 2020) ha messo a confronto la sensibilità, la specificità e l'accuratezza delle due metodiche. Lo studio ha analizzato e confrontato, in modo retrospettivo, i risultati della RT-PCR eseguita su 82 pazienti con sospetto di COVID-19 e le relative TC eseguite presso il medesimo ospedale. I risultati del lavoro mostrano, per quanto riguarda la RT-PCR iniziale, una sensibilità del 79%, una specificità del 100% e un'accuratezza del 92% rispetto al 77%, 96% e 88% per la TC, rispettivamente. L'analisi statistica associata allo studio ha evidenziato che non vi sono state differenze statisticamente significative tra le due metodiche. Con la strategia RT-PCR più TC, un maggior numero di pazienti è stato diagnosticato COVID-

19 correttamente, con una sensibilità aumentata al 94%, specificità e precisione al 100% e 98% per la RT-PCR. D'altra parte, sono stati trovati pazienti COVID-19 con RT-PCR positiva ma con TC negativa, ossia senza evidenza di anomalie polmonari. Quindi le due tecniche non possono essere esclusive ma devono essere usate in combinazione per una corretta diagnosi nei casi sospetti.

In conclusione, rispetto ai primi lavori pubblicati sull'argomento, ad oggi si riconosce un valore diagnostico sinergico delle due metodiche e si sottolinea che la strategia da usare per identificare quanto più correttamente il COVID-19, quando possibile, sia: RT-PCR seguita da TC, in caso di RT-PCR negativa su pazienti sospetti. Tuttavia, occorre essere cauti nel valutare in questo modo, i bambini e i neonati. Infine, la combinazione di RT-PCR e caratteristiche tipiche all'*imaging* TC insieme ad altri parametri quali la storia di esposizione, i sintomi clinici, gli esami ematochimici e l'evoluzione del quadro clinico sono fattori che possono aumentare il grado di sensibilità, specificità e accuratezza, in termini diagnostici (Colombi *et al.*, 2020).

Esami di laboratorio complementari alla TC e RT-PCR

Le caratteristiche cliniche di COVID-19 sono state ampiamente definite mentre ancora non sono definite al meglio le alterazioni più rappresentative di parametri di laboratorio riscontrate in pazienti con infezione da COVID-2019. Lippi e Plebani nel loro lavoro riportano, anche se con alcuni limiti legati alle dimensioni ridotte dei campioni, e alla provenienza di tutti i casi COVID-19 dallo stesso paese, una panoramica dei parametri di laboratorio che risultano alterati nei pazienti con COVID-19 (Lippi & Plebani, 2020). Alcuni di questi possono anche essere considerati fattori predittivi significativi di esiti clinici avversi

Le principali alterazioni di laboratorio in pazienti con sfavorevole progressione della patologia da COVID-19:

- § Diminuzione della conta dei globuli bianchi
- § Aumento dei neutrofilii
- § Diminuzione dei linfociti
- § Aumento del D-dimero
- § Aumento del tempo di protrombina (PT)
- § Aumento della proteina C-reattiva (*C-Reactive Protein*, CRP)
- § Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT)
- § Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST)
- § Aumento della bilirubina
- § Aumento della troponina cardiaca

In particolare, Ignasi Garcia-Olive mostra che nella polmonite COVID-19 il rischio di sviluppare embolia polmonare è associato a livelli incrementali progressivi più elevati di D-dimero rispetto a quelli osservati nel gruppo di controllo (Garcia-Olive *et al.*, 2020). Diversi autori hanno descritto alterazioni dei parametri ematologici in pazienti infetti da COVID-19 (Bates *et al.*, 2015; Fan BE *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020; Mardani *et al.*, 2020). Tra questi, alcuni hanno descritto un'associazione tra la gravità della malattia e i livelli di D-dimero (Fan BE *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020). Tang *et al.*, in una serie che includeva 183 pazienti con infezione da COVID-19 confermata, hanno scoperto che i pazienti con risultati anormali di coagulazione, in particolare i livelli marcatamente elevati di D-dimero e degradazione della fibrina, avevano un rischio più elevato di morte. Inoltre, Gao *et al.* hanno scoperto che i livelli di D-dimero erano strettamente correlati al verificarsi di una grave malattia da COVID-19 in pazienti adulti (Gao *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020). In linea con questi risultati, è stato trovato che il trattamento anticoagulante è associato a una ridotta mortalità nei pazienti con malattia COVID-19 grave che soddisfano i criteri per la coagulopatia indotta da sepsi.

Raccomandazioni delle società scientifiche nazionali e internazionali sull'uso della TC in ambito COVID-19

Diagnosi e prognosi

Le principali società e associazioni scientifiche nazionali e internazionali appartenenti all'area radiologica hanno pubblicato, a partire da inizio 2020, linee guida, documenti, e indicazioni per un utilizzo ottimale in ambito COVID-19 di tecniche diagnostiche che fanno uso di radiazioni.

A livello italiano, la SIRM ha lanciato la campagna "Coronavisibile" e ha messo a disposizione sul suo sito web (<https://www.sirm.org/>) diverse risorse, tra cui:

- § COVID-19 database: un database online di radiografie e TC di pazienti affetti da COVID-19.
- § Procedure radiologiche e prevenzione della diffusione di COVID-19 nei Dipartimenti di Radiologia: elenco di link che rimandano a siti web di ospedali per quanto riguarda le procedure (Spallanzani, Cotugno, ma anche di ospedali cinesi), a linee guida internazionali e a documenti di Enti (INAIL)
- § Linee guida per la gestione dei pazienti pediatrici in urgenza e in elezione nell'emergenza COVID-19 (Zeccolini *et al.*, 2020).
- § Documento intersocietario sull'utilizzo della diagnostica per immagini nei pazienti COVID-19 a firma congiunta SIRM, FISM (Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane) e SIUMB (Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia) (FISM-SIRM-SIUMB, 2020)
- § Comunicato stampa sull'utilizzo di software di intelligenza artificiale che diagnosticano con altissima accuratezza la malattia da COVID-19 su immagini TC e sulla possibilità di screening di massa con TC o ecografie.

Riprendendo alcuni dei punti suddetti, la SIRM ha quindi pubblicato delle raccomandazioni riguardo l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale (IA) come sistema di supporto alla radiodiagnostica per i pazienti COVID-19 e in generale per un appropriato uso della TC in ambito COVID-19 (Neri *et al.*, 2020a; Neri *et al.*, 2020b). Le raccomandazioni sono distinte in due sezioni, e riportate in Tabella 6 insieme ad alcune delle considerazioni dell'articolo di Larici (Larici, 2020). Sull'aspetto specifico della IA si rimanda al paragrafo dedicato.

Rimanendo in Europa, la British Society of Thoracic Imaging (BSTI) ha pubblicato un Consensus Statement a marzo 2020 sul ruolo della TC nell'individuazione e gestione del COVID-19 nel Regno Unito (Nair *et al.*, 2020). La discussione all'interno della BSTI ha portato alle conclusioni riportate in Tabella 6.

Sempre a livello europeo, la European Society of Radiology (ESR) ha pubblicato due documenti principali, una comunicazione riguardo il contributo che l'*imaging* medico può dare alla lotta contro il COVID-19 (ESR, 2020a) e un documento in cui sono presentate le principali funzionalità di *imaging* e il ruolo della TC nella diagnosi precoce di COVID-19, descrivendo, in particolare, i risultati tipici che consentono di identificare la malattia e distinguerla dalle cause batteriche dell'infezione e di definire quale categoria di pazienti può trarre beneficio dall'*imaging* TC (ESR, 2020b). Nel documento sono descritte le precauzioni che devono essere prese durante l'esecuzione di scansioni per proteggere i radiologi e il personale di supporto dalle infezioni, le misure organizzative che possono essere adottate all'interno dei reparti di radiologia per far fronte all'afflusso di pazienti, pur continuando a gestire al tempo stesso altre attività di emergenza e sensibili (es. oncologia, altre malattie infettive, ecc.). I punti chiave del documento, insieme a una sintesi della comunicazione (ESR, 2020a) sono riportate in Tabella 6.

Tabella 6. Principali affermazioni delle Associazioni scientifiche nazionali e internazionali sull'uso della TC in ambito COVID-19

Associazione	Tipologia	Raccomandazioni
SIRM (Neri <i>et al.</i> , 2020a; Neri <i>et al.</i> , 2020b; Larici, 2020)	Gestione radiologica	<ul style="list-style-type: none"> § L'ecografia del torace eseguita dagli intensivisti al letto del paziente, può rappresentare uno strumento di monitoraggio anche per valutare l'efficacia delle manovre di prono-supinazione. § SIRM raccomanda, in via prioritaria, di garantire adeguate procedure igienico-sanitarie sul sistema TC dopo l'uso su pazienti COVID-19 sospetti o positivi, per il rischio di diffondere l'infezione con l'apparecchiatura stessa. § In sintesi, la diagnosi di COVID-19 dovrebbe fondarsi sulla combinazione di dati epidemiologici, clinici e radiologici, e sui risultati del test RT-PCR, considerato il gold standard diagnostico. Sulla base delle evidenze scientifiche finora acquisite, si intende, inoltre, sottolineare che, considerando l'aspecificità dei segni e dei pattern HRCT della polmonite COVID-19 che non consentono di esprimere un giudizio diagnostico di certezza, l'esame HRCT del torace non può essere considerato sostitutivo del test RT-PCR nella diagnosi di COVID-19, né tantomeno utilizzato come mezzo di screening clinico.
	Intelligenza artificiale	<ul style="list-style-type: none"> § SIRM supporta la ricerca sull'uso dell'IA come sistema di supporto decisionale predittivo e prognostico, in particolare su pazienti ricoverati e in terapia intensiva, e accoglie con favore iniziative di studi multicentrici per una validazione clinica del test. § SIRM non supporta l'uso della TC con IA per lo screening o come test di prima linea per diagnosi di COVID-19. § La TC toracica con IA non può sostituire i test RT-PCR con tampone su pazienti sospetti per COVID-19.
British Society of Thoracic Imaging (Nair <i>et al.</i> , 2020)	Consensus Statement	<ul style="list-style-type: none"> § In presenza di RT-PCR positivo non si contempla un ruolo della TC nel modificare la diagnosi. § Si propone un possibile uso della TC come meccanismo di <i>triage</i> nei casi in cui i risultati iniziali di RT-PCR non siano disponibili. § Si suggerisce come strumento di decisione diagnostica per COVID-19 l'algoritmo disponibile al link: https://www.bsti.org.uk/standards-clinical-guidelines/clinicalguidelines/bsti-nhse-covid-19-radiology-decision-support-tool/ che affronta il ruolo dell'<i>imaging</i> mettendo al centro la valutazione clinica e di laboratorio e le condizioni del paziente, utilizzando l'RX come tool diagnostico iniziale e suggerendo un ruolo potenziale della TC nel caso di RX normale o in assenza di evidenze certe.
European Society of Radiology	ESR statement: role of <i>imaging</i> in COVID-19 (ESR communication)	<ul style="list-style-type: none"> § Il campionamento del DNA è necessario per confermare la diagnosi; l'<i>imaging</i> medico contribuisce a un'accurata diagnosi di COVID-19 nella fase di <i>triage</i> e per i pazienti con gravi sintomi respiratori o comorbidità
	Advice from ESR and the European Society of Thoracic Imaging (ESR advice)	<ul style="list-style-type: none"> § Le opacità bilaterali del vetro smerigliato sono tipiche manifestazioni TC di COVID-19. § <i>Crazy paving</i> e reperti di polmonite organizzati sono osservati in una fase successiva. § Il consolidamento esteso è associato a una prognosi sfavorevole.
Fleischner Society (Rubin <i>et al.</i> , 2020)	Consensus document	<ul style="list-style-type: none"> § L'<i>imaging</i> non è indicato in pazienti con sospetto di COVID-19 e lieve sintomatologia, a meno che non siano a rischio di progressione di malattia. § L'<i>imaging</i> è indicato in pazienti con COVID-19 e stato respiratorio in peggioramento. § In una situazione di risorse limitate l'<i>imaging</i> è indicato per il <i>triage</i> dei pazienti con sospetto COVID-19 che presentano moderata-severa sintomatologia e una alta probabilità pre-test di malattia.
American College of Radiology (ACR 2020)	Raccomandazioni	<ul style="list-style-type: none"> § La TC non deve essere utilizzata per lo screening o come test di prima linea per diagnosticare COVID-19. § La TC può essere usata per dare indicazioni se testare un paziente per COVID-19, ricoverarlo o effettuare altre indagini. L'ACR raccomanda vivamente cautela nell'adottare questo approccio. Una TC toracica normale non significa che una persona non abbia un'infezione da COVID-19 e viceversa. Una TC normale non dovrebbe dissuadere dal mettere un paziente in quarantena o suggerire altri esami clinicamente indicati se appropriato dal punto di vista medico.

In ambito internazionale, uno dei primi Stati che ha elaborato indicazioni/raccomandazioni in ambito COVID-19 è, per ovvi motivi, la Cina. Le raccomandazioni hanno subito veloci revisioni e modifiche e allo stato attuale si è giunti alla 7^a versione delle raccomandazioni ufficiali per i protocolli di diagnosi e trattamento del COVID-19 (NHCC, 2020). In queste raccomandazioni si fa riferimento anche all'*imaging* del torace. Tali raccomandazioni sono state oggetto di ampi dibattiti e commenti; ad esempio nel lavoro di Fan e Liu riguardo al follow-up, la TC è raccomandata rispetto alla radiografia con l'indicazione di utilizzare TC a basse dosi viste le esposizioni ripetute. L'intervallo temporale per ripetere l'*imaging* di follow-up dipende dalla severità del caso ed è guidato dal principio di ridurre la dose per quanto possibile (principio ALARA, "As Low As Reasonably Achievable").

Data l'alta sensibilità, si raccomanda il follow-up con la TC durante la prima settimana dalla dimissione del paziente per valutare e poter gestire rapidamente la situazione in caso di ripresa di malattia. Si auspica l'impiego dell'*imaging* quantitativo e Big data per combinare dati epidemiologici, clinici, di laboratorio e caratteristiche radiologiche ai fini del miglioramento dei criteri diagnostici, della valutazione terapeutica e della predizione dell'esito clinico (Fan & Liu 2020).

Un altro importante documento internazionale è quello della Fleischner Society, che riporta una posizione condivisa multinazionale e multidisciplinare sul ruolo dell'*imaging* al torace (radiografie e TC) durante la pandemia COVID-19 (Rubin *et al.*, 2020). Un panel multidisciplinare di esperti ha valutato l'utilità dell'*imaging* radiologico in tre scenari rappresentativi di fattori di rischio variabili, condizioni di comunità e vincoli delle risorse. Il panel era composto principalmente da radiologi e pneumologi ma con la presenza di specialisti di terapia intensiva, medicina d'urgenza, medicina di laboratorio ed esperti di controllo delle infezioni, provenienti da 10 paesi con esperienza nella gestione di pazienti COVID-19 in diversi ambienti sanitari. I messaggi principali del *Consensus document* della Fleischner Society sono riportati in Tabella 6.

L'American College of Radiology sottolinea come con la diffusione di COVID-19 negli Stati Uniti, cresca l'interesse per il ruolo e l'adeguatezza delle radiografie del torace (CXR) e della tomografia computerizzata per lo screening, la diagnosi e la gestione di pazienti con infezione da COVID-19 sospetta o confermata. A contribuire a questo interesse sono la disponibilità limitata di kit di test virali fino ad oggi, la preoccupazione per la sensibilità dei test da precedenti rapporti in Cina e il numero crescente di pubblicazioni che descrivono l'aspetto di CXR e TC nel contesto dell'infezione nota o sospetta di COVID-19. Ad oggi, la maggior parte dei dati radiologici proviene dalla Cina. Alcuni studi suggeriscono, in particolare, che la TC toracica può essere positiva nel contesto di un test negativo; va inoltre sottolineato che la conoscenza di questa nuova condizione è in rapida evoluzione e che non tutte le informazioni pubblicate e pubblicamente disponibili sono complete o aggiornate. Gli obiettivi principali del sistema sanitario statunitense in risposta allo scoppio della COVID-19 sono la riduzione della morbilità e della mortalità, la riduzione al minimo della trasmissione delle malattie, la protezione del personale sanitario e il funzionamento del sistema sanitario. Partendo da questi presupposti, l'ACR pubblica sul suo website un elenco di raccomandazioni riportate in Tabella 6 (American College of Radiology 2020).

Infine il Royal Australian and New Zealand College of Radiologists ha pubblicato sul suo sito web un documento "COVID-19 essential role of clinical radiology services" (RANZCR, 2020), in cui dichiarano che i governi australiano e neozelandese devono garantire che:

- § i pazienti possano avere accesso ai servizi di radiologia essenziale quando ne hanno bisogno;
- § tutti i dipartimenti e le pratiche di radiologia clinica privata e pubblica abbiano accesso ai DPI durante la pandemia;
- § i radiologi e le pratiche di radiologia svolgano un ruolo vitale nella diagnosi e nella cura dei pazienti con malattie respiratorie acute come COVID-19, e che l'*imaging* è utilizzato per:
 - valutare la gravità della malattia e valutare le complicanze,

- aiutare a distinguere COVID-19 da altre cause di sintomi simili come polmonite lobare acquisita in comunità, tumori maligni, pneumotorace e embolia polmonare.

Riassumendo, la radiografia del torace è scarsamente sensibile per il rilevamento delle opacità a vetro smerigliato, che rappresentano la principale caratteristica della polmonite da SARS-CoV-2. Per questo motivo il suo impiego, come indagine di prima linea, dovrebbe essere limitata ai pazienti in cui non è possibile effettuare la TC per le condizioni cliniche e nel follow-up dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, troppo fragili per essere trasportati a fare la TC. Questa è da preferire, quando possibile, nella valutazione clinica di pazienti con sintomi respiratori, come dispnea e desaturazione, dati clinici e informazioni anamnestiche che lasciano sospettare la presenza di una polmonite interstiziale SARS-CoV-2. Comunque, le tecniche di *imaging* non devono essere impiegate come screening della malattia.

Il grado di severità che giustifichi l'effettuazione dell'indagine TC è lasciato al giudizio clinico, alle risorse sanitarie e all'organizzazione locale; la Fleischner Society indica la TC del torace per il triage e stratificare il rischio dei pazienti, ma in una situazione di risorse limitate e per pazienti con sospetto COVID-19 che presentano moderata-severa sintomatologia e una alta probabilità pre-test di malattia; la British Society of Thoracic Imaging propone un possibile uso della TC come meccanismo di triage nei casi in cui i risultati iniziali di RT-PCR non siano disponibili; infine secondo l'ACR, la TC non deve essere utilizzata per lo screening o come test di prima linea per diagnosticare COVID-19 ma deve essere usata con parsimonia e riservata ai pazienti ospedalizzati e sintomatici con specifiche indicazioni cliniche.

In conclusione, le raccomandazioni delle società scientifiche riportano l'attenzione sull'**impiego della diagnostica per immagini solo nei casi sospetti**, ponendo la massima attenzione a prevenire la diffusione dell'infezione differenziando anche i percorsi della diagnostica per immagini e adottando precise norme di sanificazione dei locali e delle apparecchiature.

Follow-up

Riguardo al follow-up, la TC è raccomandata rispetto alla radiografia data la maggiore risoluzione.

La 7^a versione delle raccomandazioni ufficiali cinesi raccomanda il follow-up con la TC durante la prima settimana dalla dimissione del paziente per valutare e poter gestire rapidamente la situazione in caso di ripresa di malattia (Fan & Liu, 2020).

Il dosaggio standard dovrebbe essere utilizzato per l'*imaging* iniziale mentre quello a basse dosi per il follow-up, in modo da ridurre la dose totale dovuta ad esposizioni ripetute. L'intervallo dell'*imaging* durante il follow-up dipenderà dalla severità del caso e sarà guidato dal principio di riduzione della dose per quanto possibile (ALARA). A questo proposito, Tofighi *et al.* hanno evidenziato le potenzialità dell'impiego della TC effettuata con basse/bassissime dosi (*Low-Dose Computed Tomography/Ultra-Low-Dose Computed Tomography*, LDCT/ULDCT) sia dal punto di vista radioprotezionistico che della qualità delle immagini nella pandemia da COVID-19. L'LDCT associata a ricostruzione iterativa (*Iterative Reconstruction*, IR) ha dimostrato di migliorare drasticamente la qualità dell'immagine (soprattutto nel caso delle opacità a vetro smerigliato) e di avere sensibilità, specificità, valore predittivo (sia in positivo che in negativo) e accuratezza pari circa al 90% nella diagnosi del COVID-19. Anche la ULDCT, che da sola fornisce immagini di qualità nettamente inferiori, se associata a IR è in grado di dare risultati confrontabili alla TC convenzionale. Con questi approcci la dose viene ridotta dai circa 7 mSv (TC convenzionale) a 1-1,5 mSv (LDCT) o 0,3 mSv (ULDCT) (Tofighi *et al.*, 2020).

Attualmente il follow-up su pazienti COVID non è molto significativo. Troppo breve è il tempo intercorso dall'insorgenza della pandemia. Sono stati indicati esiti di fibrosi polmonare, ma ancora non esistono dati

consolidati di letteratura. È interessante fare riferimento a quanto riscontrato durante l'infezione da SARS-3 ma, ovviamente, è necessario tenere conto del fatto che il numero dei casi della Sars-3 non può essere confrontato con l'attuale incidenza da COVID-19.

Han *et al.* riportano che, sebbene clinicamente curati e dimessi dall'ospedale, alcuni pazienti con SARS presentavano compromissione funzionale di cuore, polmone e fegato, stato ipoimmune e problemi psicologici e dovevano essere trattati di conseguenza per un completo recupero (Han *et al.*, 2020). Yu *et al.* hanno effettuato uno studio completo di follow-up della SARS nei bambini e negli adolescenti, mettendo in evidenza che la capacità aerobica era compromessa a 6 e 15 mesi dopo l'episodio acuto di SARS (Yu *et al.*, 2006).

Intelligenza Artificiale a supporto della diagnostica radiologica

Esistono ad oggi diversi dispositivi basati su tecniche di IA, approvati nell'Unione Europa e/o negli USA, nel campo del processamento e analisi delle immagini radiologiche (Tabella 7), di supporto alla diagnosi, attraverso estrazione automatica di *biomarker* e/o rivelazione di anomalie, con informazioni quantitative, mostrate generalmente nei sistemi CAD (*Computed-Aided Design*) per una più facile individuazione da parte del radiologo.

Tabella 7. Lista di dispositivi¹ che includono tecnologie IA, a potenziale supporto del workflow radiologico del COVID-19, con marchio CE² e/o autorizzazione FDA (GUDID, Global Unique Device Identification Database) ove specificato

Prodotto	Fabbricante	Descrizione
LungQ, CAD4TB	Delft Imaging / Thirona BV	Rivelazione di anomalie polmonari in immagini TC e anomalie da tubercolosi in immagini radiografiche frontali del torace. Marchio CE Classe IIa e FDA cleared Class II
QUIBIM Precision – Lung Density	QUIBIM	Piattaforma di analisi di immagini; include analisi quantitativa di alcuni biomarker; offre una classificazione delle immagini radiografiche del torace. Marchio CE Classe IIa
icoLUNG	ICOMETRIX	Software AI basato su cloud, con analisi quantitativa delle immagini TC del torace senza contrasto. Quantificazione di patologie dei polmoni in pazienti COVID; sembra essere la prima soluzione AI marcata CE per uso specifico COVID-19 (KCL, 2020). È prevista una modalità di collaborazione, con condivisione di immagini TC del torace di pazienti COVID-19 confermati (informazioni al sito https://icovid.ai)
Polmonary Embolism	AIDOC LTD	Dichiarato come primo Workflow Tool per l'identificazione dell'embolia polmonare, per triage e stratificazione del rischio. Marchio CE classe I e FDA cleared: Radiology DICOM image processing application software; classe II
ClearRead CT (e Xray suite)	Riverain Technologies, LLC	Tecnologia in grado di identificare e caratterizzare regioni con anomalie nelle immagini radiografiche e TC del torace FDA cleared: Radiology PACS software (class II)
FDA: HealthCH, Triage Pneumothorax	Zebra Medical Vision Ltd	Rileva in immagini TC, regioni del polmone con enfisema e ne quantifica il volume in rapporto al volume complessivo del polmone. Imaging Analytics Engine. Il Triage Pneumothorax identifica potenziali evidenze di pneumotorace FDA cleared: Radiology DICOM image processing application software
Critical Care suite	GE Healthcare	Supporto al triage pneumotoracico attraverso immagini radiologiche, in grado di rivelare gran parte delle patologie pneumotoraciche. FDA cleared: X-ray image interpretive software
Veye Chest	Aidence	Sviluppato per il supporto nella pratica clinica e nello screening del cancro al polmone; è in grado di rivelare e classificare i noduli polmonari e quantificarne la crescita. Marchio CE classe IIa
InferRead DR Chest, InferRead CT pneumonia	Infervision	La versione per immagini radiologiche è in grado di rivelare 14 diverse patologie tra cui polmonite, tubercolosi, infezione polmonare, versamento pleurico. Pensata per la rivelazione di risultanze incidentali e a supporto della refertazione nei pronti soccorsi La soluzione per polmonite TC è rivolto allo screening dell'infezione COVID-19 e a supporto del triage di pazienti COVID-19. Fornisce tra l'altro informazioni sui lobi interessati, il grado di infezione, localizzazione e contornamento della lesione, evoluzione dell'infezione. Marchio CE classe IIa

¹ Per quanto si è cercato di recuperare tutte le informazioni, la lista non è probabilmente esaustiva.

² Ove non disponibile informazione di certificazione sul sito del fabbricante, si è fatto riferimento al sito <https://grand-challenge.org/aiforradiology>

Prodotto	Fabbricante	Descrizione
Lunit INSIGHT CXR	Lunit	In grado di rivelare 10 evidenze radiologiche che includono calcificazione, fibrosi, versamento pleurico, pneumoperitoneo e pneumotorace. I risultati dell'analisi permettono di evidenziare le aree sospette, quantificano la probabilità che la sospetta lesione sia anomala. Marchio CE classe I
LungPrint Discovery	VIDA	Fornisce informazioni quantitative rilevanti per pneumopatia interstiziale e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Include un sistema di visualizzazione di potenziali anomalie polmonari; offre la quantificazione di diversi biomarker relativi al polmone. Marchi CE Classe IIa e FDA 510(k) cleared Classe II
Red Dot	Behold.ai	Classificazione di immagini radiologiche con localizzazione di evidenze rilevanti. Marchio CE classe I
Lung Density analysis e Lung Texture analysis	Imbio	Lung Density è rivolto alla diagnosi broncopneumopatia cronica ostruttiva; valuta quantitativamente regioni con densità anomala, o con intrappolamento di aria. Lung Texture Analysis è in grado di rivelare, mostrare e quantificare texture del polmone (incluso ground glass, iperlucentezza, reticolari, a nido d'ape), a supporto della diagnosi di pneumopatia interstiziale e altre condizioni fibrotiche.
ChestEye Search, CAD e Queue	Oxipit	ChestEye Search confronta immagini CXR con quelle contenute in un database radiologico. Il livello di similarità è utilizzato per definire la presenza di una eventuale patologia e altre evidenze. Agevola in questo modo anche analisi retrospettive. ChestEye CAD localizza evidenze radiologiche su immagini CXR con mappa di calore, a supporto della refertazione radiologica. ChestEye Queue supporta il triage di pazienti ammalati, fornendo una scala di priorità da immagini CXR.
qXR	Qure.ai	Rivela e localizza 15 comuni anomalie polmonari su immagini CXR (tubercolosi, fibrosi, versamento, ecc.).

L'emergenza COVID-19 ha ulteriormente stimolato, spesso in modo caotico, sviluppi e proposte di utilizzo di nuove tecnologie nel campo radiologico. Tra queste, l'IA (Liu *et al.*, 2019), da qualche anno in rapidissima espansione, rappresenta indubbiamente, la tecnologia più esplorata (Doshi & Shah, 2019).

La ragione di questo interesse è probabilmente dovuta sia alle già tante implementazioni disponibili e a vario livello consolidate e in qualche caso certificate (vedi Tabella 7), sia alla relativa facilità di approntare o riadattare strumenti software, in tempi compatibili con l'emergenza. D'altra parte, gli strumenti basati sull'apprendimento automatico (Data-driven) dovrebbero essere potenzialmente efficaci quando non è ancora disponibile una modellizzazione quantitativa del problema, a causa della sua complessità o novità, ma è già presente una quantità di dati statisticamente significativa.

Modelli di IA sono utilizzati per l'elaborazione delle informazioni provenienti da telecamere, sensori di profondità, camere termiche per definire la posizione ottimale del paziente nello scanner TC, riducendone l'esposizione (Wang & Lu, 2020) e senza un intervento ravvicinato dell'operatore in modo da minimizzare il rischio di contagio. Queste tecnologie, offerte dai principali produttori da qualche anno, trovano nell'emergenza di infezione SARS-CoV-2 una ulteriore motivazione di utilizzo, ove l'efficacia sia dimostrata e compatibile con l'attuale regolamentazione.

Nell'ambito ancor più esplorato del processamento e analisi delle immagini (Dong *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020), strumenti basati prevalentemente su modelli Neural Network/Deep Learning sono stati sviluppati o riadattati per la segmentazione delle immagini del torace (prevalentemente basati su UNet (Ronneberger *et al.*, 2015), per l'estrazione automatica di feature quantitative, e la classificazione (modelli basati essenzialmente su Convolutional Neural Networks (CNN) che hanno origini relativamente lontane (LeCun *et al.*, 1998) a supporto dello screening precoce e/o della diagnosi (Wang, *et al.*, 2020). In questo settore, le analisi statisticamente più significative riportano prestazioni promettenti degli strumenti IA, ma ancora fortemente limitate e non generalizzabili; ad esempio, nella classificazione SARS-CoV-2 positivo o negativo,

i metodi di AI applicati all'analisi delle immagini TC sembrano generalmente caratterizzati da una alta sensibilità (numero di veri positivi sul totale dei positivi), spesso superiore al 90% ma una corrisponde specificità (veri negativi sul totale dei negativi) variabile tra circa 70% e 90%.

Incominciano ad essere pubblicati studi retrospettivi statisticamente significativi, dove le prestazioni dell'analisi automatica vengono confrontate, oltre che con lo standard diagnostico RT-PCR del SARS-CoV-2, anche con i risultati di panel di specialisti, indipendenti e "blind" (Murphy *et al.*, 2020).

Tendenzialmente le prestazioni dei modelli IA sono simili a quelle offerte dal consenso degli esperti radiologi e spesso il supporto degli strumenti di IA ad una diagnosi semi-automatica sembra migliorare le prestazioni in termini delle sopra citate sensibilità e specificità (Bai *et al.*, 2020) e può ridurre il carico di lavoro del radiologo, evidenziando sulle immagini potenziali caratteristiche e/o estraendo informazioni quantitative delle stesse (Zhang *et al.*, 2020), come già avviene con i dispositivi certificati.

L'analisi automatica delle immagini seriali con strumenti di IA (Huang *et al.*, 2020) può, tra l'altro, mettere in evidenza e indirizzare l'attenzione del radiologo verso cambiamenti subdoli di difficile individuazione, soprattutto in contesti di forte carico lavorativo. Un esempio di applicazione di tecniche relativamente consolidate di IA in uno studio retrospettivo multicentrico longitudinale è proposto in (Wang, Luo *et al.*, 2020): come precisato dagli stessi autori, gli strumenti IA sono qui utilizzati a supporto della segmentazione dei lobi polmonari, dell'estrazione delle lesioni e quantificazione di GGO.

Tutti gli studi che si sono in qualche modo analizzati non offrono evidenza solida di generalizzabilità e corrispondente quantificazione della robustezza delle soluzioni proposte o valutate; queste limitazioni sono per lo più ricondotte alla carenza nei dataset utilizzati per lo sviluppo dei modelli (il loro addestramento) e per i successivi test. Molto spesso gli autori dei lavori mettono in chiara evidenza limitazioni che hanno molteplici sfaccettature: il numero di immagini (estensione, eterogeneità, completezza), loro qualità, varietà dei dati clinici e di laboratorio a supporto, variabilità temporale rispetto all'insorgenza dei sintomi e agli eventuali riscontri con il riferimento RT-PCR, quest'ultimo peraltro notoriamente di bassa sensibilità.

È ampiamente condivisa la necessità di migliorare qualità e quantità dei dati per addestramento, validazione e test in modo da rendere i risultati clinicamente valutabili. Ribadita da più fonti, l'importanza di effettuare eventuale sperimentazione clinica per approfondire il potenziale utilizzo di strumenti IA, soprattutto nelle prime fasi della malattia dove le evidenze radiologiche sono spesso negative o marginali anche in pazienti positivi e pertanto inutilizzabili per la diagnosi. Auspicabile tra l'altro una maggiore integrazione sinergica di immagini, dati clinici e di laboratorio, che sembra essere una delle potenzialità più promettenti per le tecnologie di IA.

Un recente sviluppo di un sistema IA basato su immagini TC del torace associate ad informazioni demografiche e cliniche (Mei *et al.*, 2020) riporta maggiore sensibilità (+10% e +25%) e minore specificità (-10% e -8%) nel confronto con radiologo senior (10 anni di esperienza) e praticante rispettivamente, su pazienti prevalentemente alle prime fasi della malattia. D'altra parte, si sono sviluppate iniziative di scambio e condivisione di dati e immagini (es. la Imaging-AI COVID-19 al sito <https://imagingcovid19ai.eu/>, supportata dal Medical Imaging Informatics) e sono aumentati i siti che mettono a disposizione immagini TC (Tabella 8) (per aggiornamenti vedi <https://www.eibir.org/covid-19-imaging-datasets/>), così come repository di software open access e in diversi casi, modelli Deep-Learning già addestrati.

Si nota una mancanza di standardizzazione nell'accesso, nei formati e dati ancillari a corredo. D'altra parte, i database pubblici sono generalmente limitati in termini di numero di immagini e loro qualità, spesso insufficiente. La necessità di condividere prontamente i dati disponibili è chiaramente espressa nelle nuove linee guida e raccomandazioni della Gruppo di Lavoro RDA COVID-19 della Research Data Alliance (RDA COVID-19, 2020). Analogamente, diversi sviluppatori mettono a disposizione i codici sorgente e/o modelli addestrati basati su IA (Tabella 9).

Tabella 8. Lista di alcuni dataset di immagini TC e Rx pubblici ad accesso pubblico libero o regolato

Identificativo	Descrizione e link
COVID-19	Image Data Collection (immagini e pubblicazioni) approvato da University of Montreal's Ethics Committee" articolo https://arxiv.org/abs/2003.11597 dati: https://github.com/ieee8023/covid-chestxray-dataset Dati collegati con: <ul style="list-style-type: none"> • https://radiopaedia.org/ (CC BY-NC-SA) • https://www.sirm.org/category/senza-categoria/covid-19/ • https://www.eurorad.org/ (CC BY-NC-SA) • https://coronacases.org/ (prevalentemente per TC) (Apache 2.0)
COVID-CT	articolo https://arxiv.org/abs/2003.13865 , dati e sorgenti: https://github.com/UCSD-AI4H/COVID-CT
Coronacases	Sono mostrati dieci casi su piattaforma RAIOS Dati: https://coronacases.org
COVID-19 CT	Dataset di segmentazione TC per COVID-19: http://medicalsegmentation.com/covid19/
Dati SIRM	https://www.sirm.org/category/senza-categoria/covid-19/
British Society of Thoracic Imaging	https://bit.ly/BSTICovid19_Teaching_Library Il database BSTI è rivolto esclusivamente all'insegnamento, e non è pensato per download o applicazioni di ricerca.
NCCID BSTI e Royal Surrey NHS Foundation Trust and Faculty	National COVID-19 Chest Imaging Database: https://www.nhs.uk/covid-19-response/data-and-information-governance/national-covid-19-chest-imaging-database-nccid/ Database inglese con immagini CRX, TC e MRI di pazienti di ospedali distribuiti sull'intera nazione; le richieste di accesso sono valutate da un comitato di esperti
COVID Datasets for ML	Raccolta di link a database correlati al COVID-19 utili per Machine Learning; non solo TC e CRX: https://docs.google.com/document/d/1Wkvbf2t2Da87NtNvMjF_PRqv9zLHyqqRitBIGGKKNM/edit?ts=5e78bf6d
CC-CCII	China Consortium of Chest CT Image Investigation (CC-CCII) (Zhang K, Liu X. <i>et al.</i> , 2020) http://ncov-ai.big.ac.cn/download?lang=en Disponibili anche modelli addestrati con le immagini contenute nel database

MRI: *Magnetic Resonance Imaging*

Tabella 9. Lista di link con codice sorgente e/o modelli addestrati basati su IA*

Identificativo	Descrizione e link
COVID-19 in Xray images	Tutorial su come costruire una rete per rivelazione COVID-19 su immagini raggi-X del torace; vengono forniti le indicazioni al dataset e al codice sorgente; da considerare a puro scopo educativo https://www.pyimagesearch.com/2020/03/16/detecting-covid-19-in-x-ray-images-with-keras-tensorflow-and-deep-learning/
COVNet	Sorgenti dell'articolo (Li <i>et al.</i> , 2020) su <i>tool</i> Deep-Learning per rivelare infezione COVID-19 in immagini TC e distinguerlo da polmoniti e altre malattie dei polmoni: https://github.com/bkong999/COVNet
COVID-Net	Iniziativa open-source ancora a livello di ricerca, si applicano a CRX per identificazione di casi COVID-19 https://github.com/lindawang/COVID-Net Stesso modello sviluppato con PyTorch: https://github.com/lliasPap/COVIDNet
COVID19	Da articolo (Bai HX <i>et al.</i> , 2020): http://github.com/robinwang08/COVID19
CNCB	Dal centro cinese di Bioinformatica procedura di analisi di immagini TC descritta nell'articolo (Zhang <i>et al.</i> , 2020) che consiste di modelli AI utilizzati per segmentazione, classificazione (COVID-19 verso altre patologie polmonari) e stratificazione di rischio, con correlazione a dati clinici: http://ncov-ai.big.ac.cn/download?lang=en Sono disponibili anche le immagini e i dati utilizzati (CC-CCII)

*quanto riportato non va considerato in alcun modo un dispositivo medico

Raccomandazioni italiane sull'uso dell'IA in radiologia per il COVID-19

La raccomandazione SIRM (Neri *et al.*, 2020) sull'uso della TC in pazienti sospetti o SARS-CoV-2 positivi menziona espressamente strumenti di Intelligenza Artificiale, evidenziando, come richiamato sopra, l'ancora limitata quantità di dati a supporto dell'utilizzo di tali strumenti in prima linea nel fronteggiare l'emergenza COVID-19. La SIRM ribadisce con chiarezza che la TC con supporto dell'intelligenza artificiale non può essere usata per lo screening o come test di prima linea per diagnosticare COVID-19; d'altra parte la SIRM sostiene la ricerca sull'uso dell'IA come sistema di supporto decisionale predittivo e prognostico, in particolare su pazienti ricoverati e in terapia intensiva, e accoglie con favore iniziative di studi multicentrici per una validazione clinica del test.

La moltitudine di soluzioni tecnologiche potenzialmente disponibili pone seri questioni sulla variabilità dei risultati che possono essere generati dal software, non solo nel campo dell'*imaging* TC. D'altra parte questo problema è contemplato nella normativa sui dispositivi medici (Regolamento UE 2017/745) (Europa, 2017), applicabile anche al software, che prevede un'attenta fase di validazione clinica di qualsiasi nuova tecnologia che si voglia introdurre nei percorsi clinici/sanitari.

Infine, nell'articolo (Neri *et al.*, 2020) vengono sintetizzate le principali questioni, di carattere prevalentemente legale, connesse all'utilizzo di strumenti e dispositivi basati su IA nella pratica clinica e di ricerca: dalla responsabilità del radiologo nell'uso dell'IA, all'importanza della sua formazione nell'utilizzo degli strumenti di IA, ai rischi di errori sistematici connessi all'automatismo IA.

Ruolo della TC e Direttiva 2013/59/Euratom

Le situazioni di emergenza comportano spesso la necessità di disattendere quelle che sono indicazioni condivise e regolamentate che si riferiscono a condizioni di normalità. L'emergenza COVID-19 ha portato alla ribalta l'uso della TC come tecnica diagnostica a supporto e complementare quando non addirittura sostitutiva della tecnica di elezione per la diagnosi COVID-19, ovvero la RT-PCR. Sostitutiva, come già detto, in quanto in moltissimi casi di falsi negativi risultanti dalla RT-PCR, la TC ha svolto un ruolo diagnostico integrativo fondamentale. Questo ha spinto, soprattutto nella fase iniziale della Pandemia, a proporre la TC come tecnica diagnostica di elezione di prima linea. Come già riportato in questo documento, molte Società Scientifiche internazionali, come l'ACR e nazionali come la SIRM hanno confutato questa iniziale proposta su basi scientifiche, ma si vogliono richiamare all'attenzione anche rilevanti motivazioni normative relative al fatto che l'uso delle radiazioni ionizzanti in medicina porta a numerosi vantaggi, ma ci si deve sempre attenere al principio di giustificazione della normativa che regola gli aspetti radioprotezionistici dell'uso delle radiazioni ionizzanti. La Direttiva 2013/59/Euratom (Europa, 2014), in fase di recepimento, cita espressamente:

Art 64 Principio di giustificazione:

"Le esposizioni mediche devono mostrare di essere sufficientemente efficaci in base alla ponderazione dei potenziali vantaggi diagnostici o terapeutici complessivi da esse prodotti, inclusi i benefici diretti per la salute della persona e della società, rispetto al danno alla persona che l'esposizione potrebbe causare, tenendo conto dell'efficacia, dei vantaggi e dei rischi di tecniche alternative disponibili che perseguono lo stesso obiettivo ma non comportano un'esposizione alle radiazioni ionizzanti o comportano un'esposizione inferiore."

[...]

Comma 2 (b)

"tutte le singole esposizioni mediche siano giustificate preliminarmente, tenendo conto degli obiettivi specifici dell'esposizione e delle caratteristiche della persona interessata".

Il principio di giustificazione deve essere alla base di qualunque esposizione in campo medico e deve essere osservato anche nella scelta tra diverse tecniche radiografiche. Durante l'emergenza sono usciti alcuni lavori in cui veniva proposta la radiografia del torace come tecnica alternativa alla TC in quanto consente di ottenere informazioni confrontabili a quelle ottenute con la TC con una minore dose di esposizione del paziente. Quello che in questo documento possiamo indicare è che una tecnica che preveda una esposizione minore a parità di risposta deve essere sempre privilegiata, ma una radiografia toracica non ha lo stesso contenuto informativo di una TC e quindi a meno di casi di non disponibilità della TC, quest'ultima rimane nel caso di pazienti COVID-19 la tecnica di elezione.

Altri strumenti diagnostici nel COVID-19

Ecografia del torace

L'ecografia polmonare (*Lung Ultra Sound, LUS*) fa parte della valutazione di terapia intensiva di patologie polmonari multiple, come pneumotorace, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), edema polmonare, malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease, ILD*) e polmonite (Mayo *et al.*, 2019; Manivel *et al.*, 2020).

Poiché l'infezione da SARS-CoV-2 provoca polmonite interstiziale, esiste un ampio uso di LUS in pazienti COVID-19 soprattutto dai medici di terapia intensiva in Italia (Poggiali *et al.*, 2020), come primo approccio al paziente per la diagnosi, ma non come tecnica per la valutazione della progressione della malattia o per il follow-up. Le prestazioni della LUS a letto consentono, infatti, anche l'esecuzione simultanea dell'esame clinico e dell'*imaging* polmonare da parte dello stesso clinico, accelerando il processo decisionale clinico.

L'ecografia del torace (*Point-Of-Care UltraSound, POCUS*) viene generalmente eseguita dai medici della terapia intensiva direttamente al letto del paziente. Questa procedura può rappresentare uno strumento di monitoraggio necessario per valutare l'efficacia delle manovre di prono-supinazione (Peng *et al.*, 2020; See *et al.*, 2018; Pontet *et al.*, 2019). Questa applicazione sistematica della POCUS permette di ridurre il ricorso alla TC, riducendo di conseguenza anche il rischio del personale esposto al pericolo di contagio e di concentrare l'utilizzo di tecniche più specifiche e idonee soprattutto per i pazienti critici (Pontet *et al.*, 2019).

Inoltre, nel contesto della coagulopatia indotta da COVID-19 è sorto un ruolo notevole dell'*imaging* statunitense. L'aumento del carico di coaguli e del rischio di trombosi è stato ben documentato nei pazienti infetti. Inoltre, i pazienti hanno dimostrato un aumento dei livelli basali di tempo di protrombina, d-dimero e altri marcatori infiammatori. Con l'interpretazione dei test del d-dimero che sono distorti in ricovero urgente dei pazienti, l'uso dell'ecografia vascolare degli arti superiori e inferiori aumenterà senza dubbio nel workup diagnostico dei pazienti con sospetta Trombosi Venosa Profonda (TVP). Inoltre l'uso di radiazioni non ionizzanti rende l'esame ecografico utile, quando funzionale, per bambini e pazienti in gravidanza (Documento FISM-SIRM-SIUMB).

Un possibile confronto tra le diverse tecniche di diagnostica ad immagini è riportato nella Tabelle 10 e 11 (D'Andrea *et al.*, 2020).

Tabella 10. Confronto tra le tre principali metodiche di *imaging* diagnostico per pazienti COVID-19

	Ecografia polmonare	RX Torace	TC polmonare
Caratteristiche e parametri osservabili	Ispessimento polmonare	ND	Ispessimento polmonare
	Linee B confluenti	Aspetto di infiltrato polmonare bianco cotonoso	Immagini di infiltrati polmonari
	Piccole consolidazioni periferiche	Incremento delle aree iperecogene	Consolidazioni subpleuriche
	Consolidazioni translobari e non translobari	Addensamenti biancastri confluenti di grandi dimensioni translobari	Consolidazioni translobari
	Distribuzione multilobare Scansioni settori multipli anteriori e posteriori (se possibile)	Aspetto cotonoso di patologia interstiziale multilobare e bilaterale	Anomalie con distribuzione su più di due lobi e bilaterale
	Versamento pleurico raro	Versamento pleurico raro	Versamento pleurico raro

ND non definibile

Tabella 11. Fasi dell'evoluzione del quadro clinico del paziente: confronto tra le tecniche di *imaging* diagnostico

Fasi	Ecografia polmonare	RX Torace	TC polmonare
Precoce	Linee B focali	Potrebbe essere negativa o con poche alterazioni lobulari interstiziali	Poche aree lobulari a vetro smerigliato
Infezione lieve	Linee B focali con ispessimento pleurico	Alterazioni multilobulari di tipo interstiziale con aspetto cotonoso	Opacità confluenti a vetro smerigliato
Infezione grave	Consolidazioni parenchimali (epatizzazione del parenchima)	Aumento dell'interessamento interstiziale con fenomeni di addensamento multilobare	Sindrome alveolare interstiziale Consolidamento broncogramma aereo

Imaging con risonanza magnetica

Ad oggi, le caratteristiche di *imaging* con risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) dei polmoni di pazienti COVID-19 non sono state descritte. A causa della schiacciante prevalenza della malattia, le risonanze magnetiche eseguite per varie indicazioni, tra cui la risonanza magnetica cardiaca, vascolare e dell'addome superiore, possono dimostrare i risultati accidentali correlati a COVID-19 nel parenchima polmonare (Manna *et al.*, 2020). La distribuzione polmonare di COVID-19 su MRI è coerente con TC e CXR, inclusa la malattia basilare e periferica predominante. Alla risonanza magnetica, i cambiamenti parenchimali della polmonite COVID-19 appaiono come regioni con un'anomala intensità del segnale aumentata su sequenze ponderate sia T1 che T2, corrispondenti all'opacità del vetro smerigliato o consolidata osservata su CXR e TC. La risonanza magnetica cardiaca può anche avere alcune utili applicazioni poiché la miocardite e la cardiomiopatia sono state descritte in pazienti con COVID-19. La MRI non è, quindi, una alternativa alla TC per la diagnosi di COVID-19, ma considerando che la progressione della malattia comporta un importante coinvolgimento di altri organi (apparato digerente, area cerebrale, cuore, reni), la MRI viene utilizzata come *imaging* di organo risultando come tecnologia di elevato contenuto informativo a supporto delle indagini TC. Protocolli standard o rapidi devono essere impiegati per questi pazienti secondo l'indicazione clinica. Nei pazienti con COVID-19 confermato o sospetto e evidenza clinica di danno miocardico, la CMR può fornire informazioni importanti e clinicamente utili riguardanti la presenza, l'eziologia e la gravità del danno miocardico (Han, Chen *et al.*, 2020).

PET-CT

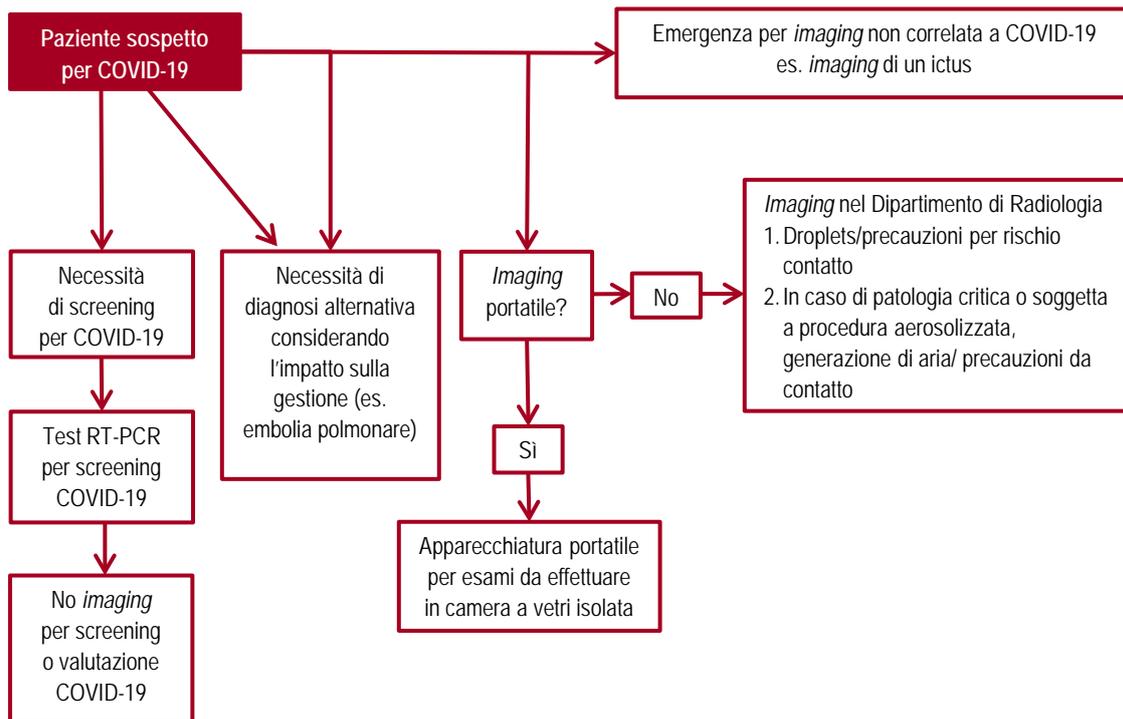
Le alterazioni polmonari di pazienti affetti da COVID-19 alla PET-CT (*Positron Emission Tomography - Computed Tomography*) sono caratterizzate da GGO periferiche e/o opacità consolidative in più di due lobi polmonari e da una più elevata attività metabolica assorbimento del tracciante. L'elevato assorbimento del Fluoro-desossi-glucosio (18F-FDG) che ha caratterizzato le infezioni polmonari COVID-19 riflette un significativo carico infiammatorio, simile a quello provocato dalla sindrome respiratoria del Medio Oriente o dal virus dell'influenza pandemica H1N1. Sebbene le infezioni da COVID-19 non sembrano essere accompagnate da linfadenopatia, i risultati PET-CT con 18F-FDG hanno rivelato un aumento dell'assorbimento di FDG nodale in tre dei quattro casi. Sebbene non sia risultato un evidente ingrandimento linfonodale, i dati di *imaging* indicano per la prima volta che COVID-19 può causare linfadenite, in linea con precedenti dati ottenuti da primati non umani esposti a MERSCoV.

Un altro risultato interessante è che nei pazienti non erano evidenti lesioni disseminate, il che suggerisce che COVID-19 ha tropismo polmonare. La PET-CT non è consigliata nello studio di malattie infettive, può essere utilizzata per riconoscere focolai infettivi non evidenti con altre tecniche. Si tratta comunque di una tecnica *time consuming* e con un rapporto costo/beneficio molto elevato per le applicazioni COVID.

L'utilità aggiuntiva di FDG-PET può essere stabilita in futuro. Le applicazioni proposte includono il monitoraggio della risposta al trattamento, la previsione del recupero e la sorveglianza di sequele a lungo termine poiché FDG uptake può essere correlato con i tempi di guarigione. Ciò che potrebbe essere più rilevante, tuttavia, è il potenziale aumento dei risultati accidentali di COVID-19. La PET-CT è regolarmente indicata per la stadiazione oncologica e esistono rapporti sulla scoperta accidentale di polmonite COVID-19 nell'esame di medicina nucleare. A tal fine, i servizi di medicina nucleare dovrebbero anticipare questi risultati e prepararsi di conseguenza (Qin *et al.*, 2020).

Esempi di protocolli per il contenimento dell'infezione COVID-19 nei reparti di diagnostica per immagini

Riportiamo le precauzioni per la gestione dei pazienti sospetti o confermati di COVID-19 proposte dalla Radiological Society of North America (Figura 8) e i protocolli adottati dal Policlinico di Tor Vergata e dall'Istituto clinico Humanitas di Rozzano (Figure 9 e 10).



KEY POINTS

- Assicurare la limitazione di spostamenti dei pazienti. Se l'*imaging* è disponibile presso la struttura, deve essere effettuato in loco in modo coordinato alla visita del paziente
- Si deve evitare di inviare il paziente ad aree diagnostiche con elevato flusso di pazienti con patologie critiche o immunodepressi
- Per l'uso di *imaging* è necessario considerare se la procedura impatta sul paziente prima di prescriberla
- Procedure che prevedono aerosol

Biopsie del polmone, ablazione polmonare toracentesi, drenaggio pleurico, tubo toracico, embolizzazione dell'arteria bronchiale, stenting bronchiale, posizionamento del tubo NG o OG, gastrostomia, gastro digiunostomia, digiunostomia, posizionamento stent, soluzione aperta, tracheostomia, anestesia moderata o generale

Figura 8. Indicazioni da seguire per la gestione del paziente sospetto o confermato di COVID-19 (Mossa-Basha et al, 2020)

Algoritmo per la gestione del paziente sospetto per l'infezione da SARS-CoV-2

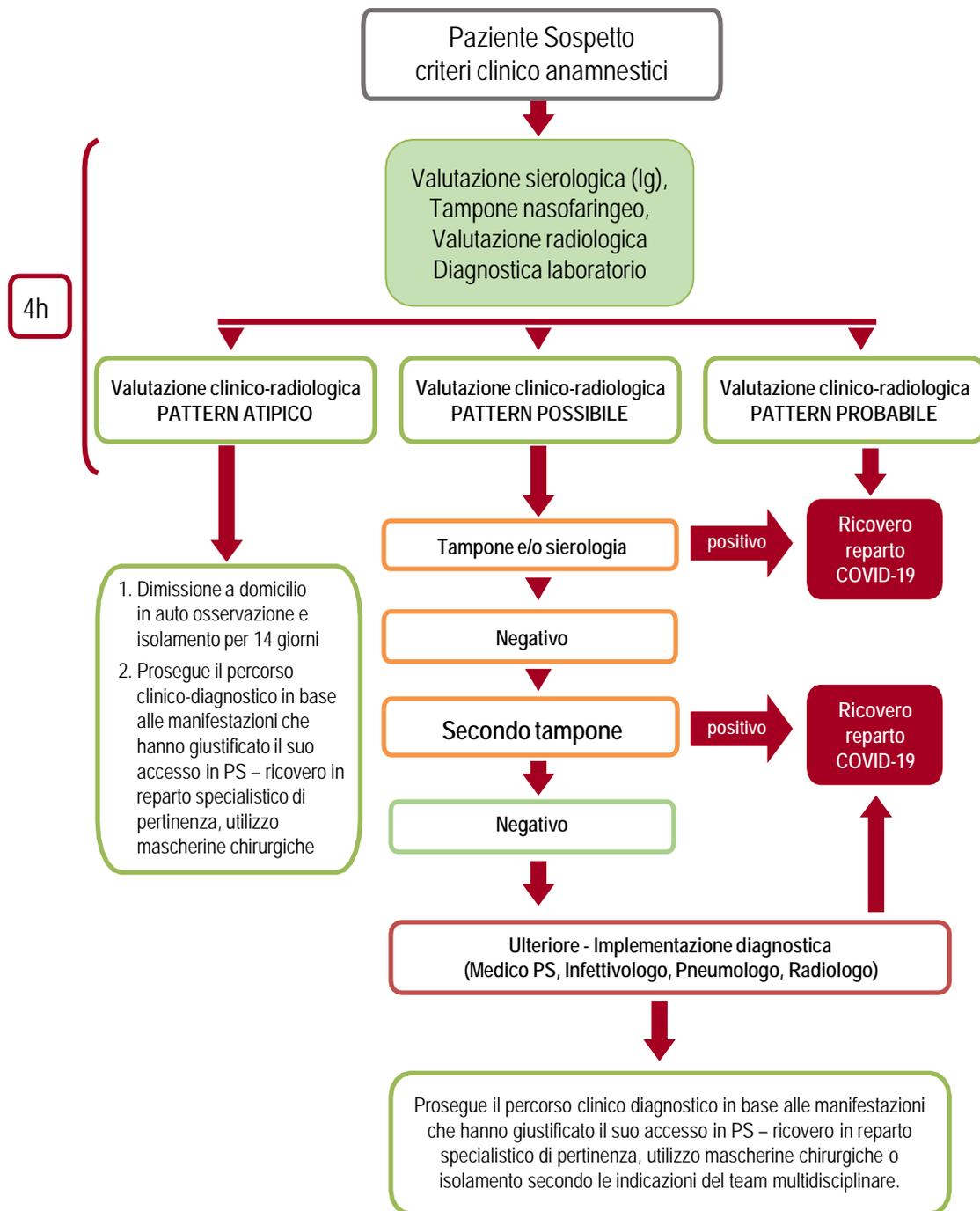


Figura 9. Protocollo adottato dal Policlinico di Tor Vergata di Roma per la gestione dell'accesso del paziente sospetto per COVID-19 durante la pandemia (su gentile concessione della Fondazione policlinico Tor Vergata)

Protocollo Humanitas di Rozzano

Pazienti COVID-19

Pronto soccorso (PS) distinti, reparti e unità di Terapia Intensiva (TI) per pazienti con COVID-19 positivi (o sospetti positivi) con personale medico dedicato e personale paramedico. La macchina CT situata all'interno del PS originale era dedicata esclusivamente ai pazienti COVID-19. Gli scanner a raggi X e gli ultrasuoni portatili sono stati forniti in ciascuna TI e reparto di COVID-19 e sono stati dedicati esclusivamente a questi pazienti.

Pazienti NO COVID-19

I pazienti non COVID-19 ammessi nel PS, inclusi i pazienti con ictus acuto, avevano un percorso separato e sono stati studiati con scanner a raggi X e TC "puliti" all'interno del Dipartimento di Radiologia, precedentemente dedicato a pazienti ricoverati e ambulatoriali. Ciò ha contribuito a ridurre il rischio di trasmissione in ospedale e ha permesso di evitare le procedure di decontaminazione della stanza che richiedono tempo e risorse.

Triage

Il triage di primo arrivo per tutti i pazienti ambulatoriali e il personale è stato istituito all'ingresso dell'ospedale. Un secondo triage è stato eseguito all'ingresso del Dipartimento di Radiologia. Controlli sistematici delle temperature sono stati effettuati utilizzando termometri digitali. È stato anche somministrato un breve questionario per monitorare la storia di febbre, tosse e contatto con soggetti positivi di COVID-19.

Nonostante questa procedura con doppio triage, è stata rilevata una media giornaliera di 2,2 pazienti ambulatoriali con risultati TC del polmone tipici della polmonite COVID-19 nel periodo considerato. Per questo motivo, è stato istituito un protocollo accelerato per la decontaminazione della stanza, che rendeva possibile l'impiego della sala di imaging dopo soli 30 minuti dal rilevamento del caso.

Sono state fornite maschere chirurgiche per tutti i pazienti e il personale all'ingresso dell'ospedale che dovevano rimanere indossate per tutto il tempo

Radiologia

Per l'intervento radiologico sono stati organizzati due percorsi: percorso COVID e non COVID. Innanzitutto, una sala operatoria dotata di braccio a C, con un ambiente a pressione negativa, è stata allestita in un'area COVID-19 isolata per eseguire procedure chirurgiche, di radiologia interventistica ed emodinamica in pazienti COVID-19.

Personale

Tutti gli operatori sanitari del dipartimento di radiologia hanno ricevuto una formazione specifica in merito alle misure di sicurezza attraverso una piattaforma di *e-learning* istituzionale e sessioni di formazione dedicate in piccoli gruppi. L'ospedale ha inoltre istituito servizi di consulenza e psicologici per assistere il personale esposto al rischio di infezione. Il numero di tecnici di radiologia operativi nella radiologia di emergenza, gestendo pazienti positivi a COVID-19, era raddoppiato, e il tempo di ogni turno ridotto. Questo è stato possibile soltanto perché nel periodo di emergenza tutte le attività che prevedevano l'uso della TC, ma senza urgenza erano state rinviate, ad eccezione delle attività correlate all'oncologia.

Tutti i dispositivi di protezione individuale (DPI) erano disponibili in caso di paziente COVID-19 sospetto o confermato

Divieti

È stata vietata la partecipazione a congressi medici e tutte le riunioni in ospedale. La partecipazione a consigli multidisciplinari era consentita per un singolo professionista solo per ciascuna disciplina; è stato istituito un servizio di videoconferenza basato sul web per consentire la partecipazione di tutto il consiglio. Nessun osservatore o studente è stato autorizzato ad entrare nel Dipartimento. Sono stati appesi cartelli sulle porte per ricordare l'uso obbligatorio delle maschere chirurgiche e per impedire l'accesso al personale non autorizzato. Il programma di lavoro dei lavoratori presenti è stato temporaneamente dimezzato.

Figura 10. Protocollo adottato dal Humanitas di Rozzano per la gestione dell'accesso del paziente sospetto per COVID-19 durante la pandemia (estratto da Politi & Balzarini, 2020)

Aspetti etici sull'equità di accesso dei pazienti e percorsi alle terapie

Le previsioni dell'epidemia di coronavirus in alcune Regioni italiane hanno registrato un aumento in molti centri di casi di insufficienza respiratoria acuta che richiedono ricoveri in terapia intensiva. L'entità di questa domanda può causare uno squilibrio tra le reali esigenze cliniche della popolazione e l'effettiva disponibilità di risorse intensive.

È uno scenario in cui possono essere necessari criteri per l'accesso a terapia intensiva e dimissione, non solo in termini di appropriatezza clinica e proporzionalità delle cure, ma anche in termini di giustizia distributiva e assegnazione adeguata di risorse sanitarie limitate.

Come estensione del principio di proporzionalità dell'assistenza, allocazione in un contesto di grave carenza di risorse sanitarie, devono essere garantiti i trattamenti intensivi ai pazienti con maggiori possibilità di successo terapeutico. Pertanto, si tratta di favorire la "massima aspettativa di vita".

La necessità di terapia intensiva deve essere integrata con altri elementi di "idoneità clinica", includendo così: il tipo e la gravità della malattia, la presenza di comorbidità, la compromissione di altri organi e sistemi e la loro reversibilità. Ciò significa che non è necessario seguire un criterio per l'accesso alle cure intensive come "primo arrivato, primo servito".

È comprensibile che i clinici, per cultura e formazione, non siano abituati al ragionamento con criteri di triage di massima emergenza, poiché la situazione attuale ha caratteristiche eccezionali. La disponibilità di risorse di solito non entra nel processo decisionale e nelle scelte del singolo caso, fino a quando le risorse non diventano così scarse da non consentire il trattamento di tutti i pazienti che potrebbero ipoteticamente beneficiare di un trattamento clinico specifico.

È implicito che l'applicazione dei criteri di razionamento è giustificabile solo dopo che tutti i soggetti coinvolti (in particolare le Task Force e gli organi direttivi delle strutture ospedaliere) e tutti gli sforzi possibili sono stati fatti per aumentare la disponibilità delle risorse esistenti (in particolare la terapia intensiva letti) e dopo aver valutato l'eventuale possibilità di trasferimenti di pazienti verso centri con maggiore disponibilità di risorse. È importante che qualsiasi modifica relativa alle politiche di accesso sia condivisa, per quanto possibile, tra gli operatori coinvolti. I pazienti e le loro famiglie interessati all'applicazione dei criteri devono essere informati della natura straordinaria delle misure in atto, a causa di un problema di obbligo di trasparenza e mantenimento della fiducia nel servizio sanitario pubblico.

Lo scopo delle raccomandazioni è anche:

- § sollevare i clinici da una parte della responsabilità nel processo decisionale, che può essere emotivamente oneroso, condotto in singoli casi;
- § rendere espliciti i criteri di allocazione per le risorse sanitarie in una condizione della loro straordinaria scarsità.

Una parte sostanziale dei soggetti con diagnosi di infezione da COVID-19 richiede supporto ventilatorio a causa di polmonite interstiziale caratterizzata da grave ipossiemia. La malattia interstiziale è potenzialmente reversibile, ma la fase acuta può durare diversi giorni e il supporto ventilatorio può essere necessario per settimane. A differenza dei casi ARDS più noti, con la stessa ipossiemia, la polmonite COVID-19 sembra avere una *compliance* polmonare leggermente migliore e rispondere meglio a reclutamento, PEEP medio-alta e cicli di posizionamento. Per quanto riguarda i casi ARDS, questi pazienti richiedono ventilazione con bassa pressione. Tutto ciò implica che l'intensità dell'assistenza possa essere elevata e necessitare anche di risorse umane altamente qualificate.

Sanificazione delle sale e strumentazione TC in aree COVID-19

Con questo breve capitolo si intende introdurre l'importante problematica relativa alla sanificazione della strumentazione e degli ambienti utilizzati nelle pratiche cliniche TC al fine di prevenire la diffusione dell'infezione SARS-CoV-2. Senza pretendere di essere esaustivi, vengono riassunte le principali indicazioni di pulizia e disinfezione, estratte da quanto riportato, in modo più esteso, nel documento SIRM "COVID-19 - Fase 2-ripartiamo insieme istruzioni per l'uso" (Accarino *et al.*, 2020) e sulle informazioni presenti nel Rapporto ISS COVID-19 "Raccomandazioni *ad interim* sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento" (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020). Il capitolo è chiuso da una rapida review delle tecnologie, soprattutto *touchless*, che si stanno imponendo o potrebbero diventare soluzioni migliorative nella sanificazione in TC.

Come la gran parte delle pratiche cliniche sul paziente, l'esame TC richiede un'attenta fase di pulizia e disinfestazione al fine di minimizzare il rischio di infezione SARS-CoV-2; diversi fattori concorrono alla contaminazione dei dispositivi TC: tipo di superficie, umidità e temperatura ambientali, quantità del liquido biologico e concentrazione virale.

D'altra parte, la geometria chiusa e molto prossima al paziente di uno scanner TC e la necessità di interazione ravvicinata dell'operatore con il paziente, soprattutto nella fase iniziale di posizionamento, rappresentano criticità aggiuntive, che richiedono appropriate azioni di mitigazione del rischio di infezione SARS-CoV-2.

Per questo il paziente, nell'entrare in sala TC, deve indossare una mascherina chirurgica e essersi lavato le mani con frizione idroalcolica.

Gli operatori debbono seguire scrupolosamente le procedure stabilite dall'unità operativa, senza trascurare il corretto utilizzo dei dispositivi di protezione individuale.

Dopo l'esame di un paziente infetto o sospetto infetto SARS-CoV-2 è necessario da un lato rispettare le misure di isolamento respiratorio della sala e dell'altro procedere alla sanificazione delle superfici contaminabili seguendo le indicazioni riassunte in Tabella 12, tenuto conto che non tutte le TC sono progettate per una loro completa disinfezione e sterilizzazione.

Tabella 12. Indicazione per la sanificazione dello scanner TC, dopo un esame di paziente potenzialmente infetto (sintesi da Accarino *et al.*, 2020)

Indicazione	Descrizione
Configurazione dello scanner	Evitare di spegnere la scheda di distribuzione; se è necessario spegnere il pannello di distribuzione per l'ispezione, attendere almeno 1 ora. La durata totale della vita del tubo a raggi X può essere ridotta.
Superfici esterne da sanificare	Disinfettare coperture del gantry e superficie, copertura e accessori del lettino porta pazienti, (poggiatesta, reggi-braccia, coperture).
Materiali e sostanze per la pulizia	Utilizzare un panno morbido o garza, inumidendolo con il disinfettante scelto diluito alla concentrazione specificata, e pulire le superfici su cui è applicabile. Evitare l'uso di lance o pistole per idropulitrici ad alta pressione rivolte verso il gantry. Detergere/disinfettare le superfici con un prodotto detergente/disinfettante virucida da diluire (grandi superfici) o spray pronto all'uso (piccole superfici) al momento della disinfezione quotidiana.
Modalità di pulizia	Rispettare i tempi di contatto per attendere i tempi di efficacia (5-10 minuti a seconda del prodotto utilizzato) e che la quantità di detersivo sia tale da non gocciolare. Dopo la disinfezione, pulire nuovamente la superficie con un panno asciutto pulito o lasciare che la superficie si asciughi. Dopo la pulizia e la disinfezione, ventilare sufficientemente la stanza prima di riaccendere l'alimentazione

Tecnologie per una migliore disinfezione degli ambienti clinici

Diverse tecnologie, più o meno consolidate, possono essere utilizzate per migliorare la disinfezione e verificarne quantitativamente la qualità. Queste vanno dall'impiego di superfici autopulenti (con rivestimenti in rame o sue leghe, prodotti in argento e Tricosan incorporati in superfici dure, ovvero rivestimento tensioattivo al sale di ammonio quaternario (Ikner *et al.*, 2020) alla valutazione attraverso sostanze bioluminescenti quali la adenosina trifosfato (ATP) o marcatori fluorescenti (luce UV) che vengono cosparsi sulle superfici e se ne misura poi il residuo dopo la sanificazione.

Molto promettenti sono le tecnologie di tipo *touchless* generalmente basate su raggi UV e/o gas dispersi:

§ La luce UV riduce il carico biologico di un ampio spettro di organismi (infezioni da enterococchi resistenti alla vancomicina, Questa tecnologia *touchless* può essere impiegata per la disinfezione dell'ambiente di interesse, dopo pulizia meccanica (manuale) (Bearman & Mehtar, 2018).

I dispositivi di disinfezione basati su UVC (gli UV a più bassa lunghezza d'onda) producono quantità variabili di luce a lunghezze d'onda di 200 nm-280 nm. La luce UVC è molto più efficace nell'indurre effetti biologici rispetto alla luce solare normale e può provocare una grave reazione simile a una scottatura solare alla pelle e, allo stesso modo, danneggiare la retina dell'occhio, se esposta.

Recentemente è stata quantificata l'efficacia di riduzione del carico virale SARS-CoV-2 con luce UVC pulsata emessa da atomi di xenon (Simmons *et al.*, 2020).

Per i dispositivi UV progettati per inattivare l'aria e le superfici solide nel settore sanitario, è bene fare riferimento all'International Ultraviolet Association (IUVA) che con altre organizzazioni di standard nazionali nel settore dell'illuminazione e della sanità sono impegnati a sviluppare standard di test di disinfezione (IUVA, 2020).

§ Alcuni dispositivi producono anche ozono e/o calore come parte del loro ciclo di disinfezione. Sostanze chimiche disperse come aerosol o gas, combinate all'irraggiamento UV, tendono a disattivare i microrganismi (Guglielmo, 2020) e possono avere una maggiore efficacia dei soli UV. L'uso di gas come l'ozono può agevolare la disinfettazione di grandi volumi in breve tempo, neutralizzando i microrganismi, inclusi i virus; per questo l'ozono sembra rappresentare una soluzione ideale in applicazioni mediche, come ad esempio negli ospedali e nelle sale di attesa.

§ L'irraggiamento con luce UV, può oggi essere condotta da sistemi robotizzati che integrano lampade UV per sanificazione: le piattaforme robotiche più avanzate sono caratterizzate da sistemi di guida autonomi che le rendono potenzialmente ideali alla disinfezione di ogni ambiente operativo ospedaliero (Di Frischia, 2020).

Per ulteriori informazioni sui sistemi di sanificazione si rimanda al Rapporto COVID ISS n. 25/2020 (Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19) e alle circolari 0007865-25/03/2020-DGPROGS-MDS-P e 0017644-22/05/2020-DGPRES-MDS-P del Ministero della Salute (Ministero della Salute, 2020a e 2020b).

Bibliografia

- Accarino B, Sartori P, Miele V, Grassi R. Sezione di Studio Gestione Risorse in Radiologia. COVID-19 -FASE 2. *Ripartiamo insieme istruzioni per l'uso. Documento Intersocietario SIRM*. Disponibile all'indirizzo: https://www.sirm.org/wp-content/uploads/2020/05/COVID-19-FASE-2-RIPARTIAMO-INSIEME-ISTRUZIONI-PER-L-USO_parte-prima.pdf; ultima consultazione 9 luglio 2020.
- ACR. *ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection*. American College of Radiology. March 22, 2020. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 cases. *Radiology* 2020; Published on line: Feb 26. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.
- An JY, Unsrdorfer KML, Weinreb JC. BI-RADS, C-RADS, CAD-RADS, LI-RADS, Lung-RADS, NI-RADS, O-RADS, PI-RADS, TI-RADS: Reporting and Data Systems. *RadioGraphics* 2019;39(5):1435-6. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190087>
- Bai HX, Wang R, Xiong Z, *et al*. Augmentation of radiologist performance in distinguishing COVID-19 from pneumonia of other etiology on chest CT. *Radiology* 2020, Apr 27. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201491>.
- Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;17:701-709. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>.
- Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Software* 2015; 67:1-48. doi: 10.18637/jss.v067.i01.
- Bearman GML, Mehtar S. *Disinfection in the hospital environment. Guide to infection control in the healthcare setting*. Brookline, MA: International Society for Infectious Diseases; 2018. http://isid.org/wp-content/uploads/2019/04/ISID_GUIDE_DISINFECTION_IN_THE_HOSPITAL_ENVIRONMENT.pdf.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, *et al*. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020; 295(3):200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H *et al*. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514-23. Published Online January 24, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
- Chen X, Tang Y, Mo Y *et al*. A diagnostic model for coronavirus disease 2019 (COVID-19) based on radiological semantic and clinical features: a multi-center study *European Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06829-2>.
- Cheng Z, Lu Y, Cao Q *et al*. Clinical features and chest CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a Single Center Study in Shanghai, China. *American Journal of Roentgenology* 2020;215:121-6. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22959>.
- Colombi D, Bodini FC, Petrini M, *et al*. Well-aerated lung on admitting chest CT to predict adverse outcome in COVID-19 pneumonia. *Radiology* 2020. Published Online: Apr 17. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201433>.
- D'Andrea A, Di Giannuario G, Marrazzo G *et al*. a nome dell'Area Cardioimaging dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). L'imaging integrato nel percorso del paziente con COVID-19: dalla diagnosi, al monitoraggio clinico, alla prognosi. *G Ital Cardiol* 2020; 21(5):345-353. DOI 10.1714/3343.33132.
- Di Frischia F. Coronavirus, il robot che sanifica ospedali e uffici con i raggi ultravioletti. Innovazione tecnologica. https://www.corriere.it/economia/lavoro/20_maggio_07/coronavirus-robot-che-sanifica-ospedali-uffici-raggi-ultravioletti-9ec65e96-8fd4-11ea-bb7f-d3d655d2211a.shtml.
- Dong D, Tang Z, Wang S, *et al*. The role of imaging in the detection and management of COVID-19: a review. *IEEE Rev Biomed Eng* 2020 Apr 27. Doi:10.1109/RBME.2020.2990959.

- Dong Y, Mo X, Hu Y, *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020 Mar 16. DOI:10.1542/peds.2020-0702
- Doshi A, and Shah AS. The role of artificial intelligence and technology in lung disease detection. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine* 2019;8.11:24-8. <https://www.econicon.com/ecprm/pdf/ECPRM-08-00489.pdf>.
- ECDC. *Disinfezione dei locali in ambienti sanitari e non sanitari potenzialmente contaminati da SARS-CoV-2*. Stoccolma: European Centre for Disease Prevention and Control; 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Environmental%20persistence%20of%20SARS_CoV_2%20virus.%20Options%20for%20cleaning_IT.pdf
- Erturk SM. CT is not a screening tool for coronavirus disease (COVID-19) pneumonia. *AJR* 2020;215(1). <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.23220>.
- ESR. COVID-19 patients and the Radiology department – Advice from the European Society (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *European Radiology* 2020b; Published: 20 April. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06865-y>.
- ESR. *ESR communication: Medical imaging's contribution in the fight against COVID-19*. Vienna: European Society of Radiology; 2020a. https://www.myesr.org/sites/default/files/ESR%20statement_role%20of%20imaging%20in%20COVID-19.pdf.
- Europa. Direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio del 5 dicembre 2013 che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L13, 17 gennaio 2014.
- Europa. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L117, 5 maggio 2017.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW *et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020. First published: 04 March. <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>.
- Fan L, Liu SY. CT and COVID-19: Chinese experience and recommendations concerning detection, staging and follow-up. *European Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06898-3>.
- Fang Y, Zhang H, Xie J, *et al.* Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020 Published online: Feb 19. <https://doi.org/10.1148/radiol.20200432>.
- FISM-SIRM-SIUMB. *Documento su utilizzo dell'imaging nei pazienti COVID-19*. Società Italiana di Radiologia Medica, Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane e Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia; 2020. <https://www.raggix.eu/snr/wp-content/uploads/2020/03/DI-COVID-19-documento-intersocietario.pdf>
- Gao Y, Li T, Han M, *et al.* Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92:791-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>.
- Garcia-Olive I, Sintes H, Radua J, *et al.* D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respiratory Medicine* 2020; 169: 106023. Published online May 13. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106023
- Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung." *Intensive Care Med* 2005;31(6):776-84. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2627-z>.
- Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento*. Versione del 15 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020)
- Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento*. Versione del 15 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020).
- Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19, Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020).

- Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19, Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020).
- Guglielmo V. Test in corso nei laboratori del Sacco di Milano - Disattivare il coronavirus con i raggi ultravioletti. *MEDIAINAF - Il notiziario online dell'Istituto nazionale di astrofisica* 24/04/2020. <https://www.media.inaf.it/2020/04/24/uv-covid/>.
- Han Y, Chen T, Bryant J, *et al.* Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) guidance for the practice of cardiovascular magnetic resonance during the COVID-19 pandemic. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2020;22:26. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00628-w>.
- Han Y, Geng H, Feng W, *et al.* A follow-up study of 69 discharged SARS patients. *J Tradit Chin Med* 2003;23(3):214-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14535196/>
- He JL, Luo L, Luo ZD, *et al.* Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respiratory Medicine* 2020; 168: 105980. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105980>.
- Hope MD, Raptis CA, Henry TS. Chest Computed tomography for detection of coronavirus disease 2019 (COVID-19): don't rush the science. *Ann Intern Med* 2020a DOI: 10.7326/M20-1382
- Hope MD, Raptis CA, Shah A, Hammer MM, Henry TS. A role for CT in COVID-19? What data really tell us so far. *Lancet* 2020b;395(10231):1189-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30728-5.
- Huang L, Han R, Ai T, *et al.* Serial quantitative chest CT assessment of COVID-19: deep-learning approach. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2(2); published Online: Mar 30. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200075>.
- Huang Y, Cheng W, Zhao N, Qu H, Tian J. CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 Infection. *Lancet Infect Dis* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30241-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30241-3).
- Ikner LA, *et al.* A continuously active antimicrobial coating effective against human coronavirus 229E", *medRxiv* 13 May 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20097329>
- International Ultraviolet Association. *IUVA Fact sheet on UV disinfection for COVID-19*. Chevy Chase, MD: IUVA; 2020. <https://iuva.org/IUVA-Fact-Sheet-on-UV-Disinfection-for-COVID-19/>.
- Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clinical Imaging* 2020; 64: 35-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.04.001>.
- KCL. IcoLUNG, an imaging AI tool for chest CT to support patient and resource management during COVID-19. King's College London News May 13, 2020. <https://www.kcl.ac.uk/news/icolung-an-imaging-ai-tool-for-chest-ct-to-support-patient-and-resource-management-during-covid-19>.
- Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>.
- Larici AR. *COVID-19: cosa il medico radiologo deve sapere*. Milano: SIRM; 2020. <https://www.sirm.org/2020/02/28/coronavirus-disease-2019-covid-19-cosa-il-medico-radiologo-deve-sapere/>
- LeCun Y, Bottou L, Bengio Y and Haffner P. Gradient-based learning applied to document recognition. In: *Proceedings of the IEEE* 1998;86(11):2278-324. doi: 10.1109/5.726791. Disponibile all'indirizzo: <http://yann.lecun.com/exdb/publis/pdf/lecun-01a.pdf>.
- Lei P, Huang Z, Liu G, *et al.* Clinical and computed tomographic (CT) images characteristics in the patients with COVID-19 infection: what should radiologists need to know? *Journal of X-Ray Science and Technology* 2020;28:369-81. <https://doi.org/10.3233/XST-200670>.
- Li K, Fang Y, Li W, *et al.* CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *European Radiology* 2020. Published online: Mar 25. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06817-6>.
- Li L, Qin L, Xu Z, *et al.* Artificial intelligence distinguishes COVID-19 from community acquired pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020. Published online: Mar 19. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200905>.
- Li X, Zeng W, Li X, *et al.* CT imaging changes of corona virus disease 2019(COVID-19): a multi-center study in Southwest China. *J Transl Med* 2020;18:154. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02324-w>.

- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7):1131-1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.
- Liu Y, Chen P-HC, Krause J *et al.*, How to read articles that use machine learning users' guides to the medical literature. *JAMA* 2019;322(18):1806-16. doi:10.1001/jama.2019.16489.
- Long C, Xu H, Shen Q, *et al.* Diagnosis of the coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology* 2020; 126, 108961. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>.
- Manivel V, Lesnewski A, Shamim S, *et al.* CLUE: COVID-19 Lung Ultrasound in Emergency Department. *Emergency Medicine Australasia (EMA)* 2020. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13546>.
- Manna S, Wruble J, Maron SZ, *et al.* COVID-19: a multimodality review of radiologic techniques, clinical utility, and imaging features. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2(3). Published online: Jun 1. <https://doi.org/10.1148/rct.2020200210>.
- Mardani R, Vasmehjani AA, Zali F, *et al.* Laboratory parameters in detection of COVID-19 patients with positive RT-PCR; a diagnostic accuracy study. *Archives of Academic Emergency Medicine* 2020;8(1):e43 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7130449/>.
- Mayo PH, Copetti R, Feller-Kopman D, *et al.* Thoracic ultrasonography: a narrative review. *Intensive Care Medicine* 2019;45(9):1200-11. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05725-8>.
- Mei X, Lee H, Diao K *et al.* Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. *Nat Med* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0931-3>.
- Meng H, Xiong R, He R, *et al.* CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *Journal of Infection* 2020; 81:e33-e39. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.004>.
- Ministero della Salute. *Aggiornamento delle linee di indirizzo organizzative dei servizi ospedalieri e territoriali in corso di emergenza COVID-19. Circolare 0007865-25/03/2020-DGPROGS-MDS-P del 25/03/2020. COVID-19. Aggiornamento.* Roma: Ministero della Salute; 2020a.
- Ministero della Salute. *Indicazioni per l'attuazione di misure contenitive del contagio da SARS-CoV-2 attraverso procedure di sanificazione di strutture non sanitarie (superfici, ambienti interni) e abbigliamento. Circolare 0017644-22/05/2020-DGPRE-MDS-P del 25/05/2020. COVID-19. Aggiornamento.* Roma: Ministero della Salute; 2020b.
- Mossa-Basha M, Azadi J, Ko J, Klein J, Meltzer C. *RSNA COVID-19 Task Force: Best Practices for Radiology Departments during COVID-19.* Oak Brook, IL: Radiological Society of North America; 2020 Published online : <https://www.rsna.org/covid-19>
- Murphy K, Smits H, Knoop AJG, *et al.* COVID-19 on the chest radiograph: a multi-reader evaluation of an AI system. *Radiology* 2020; Published online: May 8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201874>.
- Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, McStay R, Denton E, Robinson G. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clinical Radiology* 2020;75329e334. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.008>.
- Neri E, Coppola F, Miele V. *et al.* Artificial intelligence: who is responsible for the diagnosis? *La Radiologia Medica* 2020a;125:517-21. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01135-9>
- Neri E, Miele V, Coppola, F *et al.* Use of CT and artificial intelligence in suspected or COVID-19 positive patients: statement of the Italian Society of Medical and Interventional Radiology. *La Radiologia Medica* 2020b;125:505-8. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01197-9>
- NHCC National Health Commission of the People's Republic of China. *Diagnosis and treatment protocols of COVID-19 infection (trial version 7).* Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020. http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm.
- Pan Y, Guan H, Zhou S, *et al.* Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *European Radiology* 2020;30:3306-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x>.
- Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020;46(5):849-50. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6.

- Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, *et al.* Can lung ultrasound help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology* 2020;295(3):E6. <https://doi.org/10.1148/radiol.202000847>.
- Politi S, Balzarini L. The Radiology Department during the COVID-19 pandemic: a challenging, radical change. *European Radiology* 2020. Published online: 21 April <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06871-0>.
- Pontet J, Yic C, Díaz-Gómez JL, *et al.* Impact of an ultrasound-driven diagnostic protocol at early intensive-care stay: a randomized-controlled trial. *Ultrasound J* 2019;11:24. <https://doi.org/10.1186/s13089-019-0139-2>.
- Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga, T *et al.* for the "COVID-19 Standardized Reporting" Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS - A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology* 2020. Published online: Apr 27. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>.
- Qin C, Liu F, Yen T-C, Lan X. 18F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2020;47:1281-6. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w>.
- RANZCR. *COVID-19 essential role of clinical radiology services - Call for Action*. Disponibile al 25 giugno Sidney: Royal Australian and New Zealand College of Radiologists; 2020. <https://www.ranzcr.com/documents/5075-position-statement-covid19-essential-role-of-clinical-radiology-services/file>
- Raptis CA, Hammer MM, Short RG, *et al.* Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): a critical review of the literature to date. *AJR* 2020;215:1-4. <http://doi.org/10.2214/AJR.20.23202>.
- RDA. COVID-19 Working Group and Subgroup Members. Recommendations and guidelines. *Research Data Alliance* 2020. <https://doi.org/10.15497/rda00046>.
- Rishi PM, Merin J, Ajith T. The role of non-contrast chest CT in suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) pediatric patients. *The Indian Journal of Pediatrics* 2020;87(7):559 <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03338-4>.
- Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation. *ArXiv:1505.04597* 2015. <https://arxiv.org/pdf/1505.04597.pdf>.
- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, *et al.* The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020;296(1):172-80. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201365>.
- See KC, Ong V, Tan YL, *et al.* Chest radiography versus lung ultrasound for identification of acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study. *Critical Care* 2018;22:203. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2105-y>.
- Shi F, Wang J, Shi J, *et al.* Review of Artificial Intelligence techniques in imaging data acquisition, segmentation and diagnosis for COVID-19. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 2020; <https://doi.org/10.1109/RBME.2020.2987975>. Preprint available on: <https://arxiv.org/abs/2004.02731>.
- Shi H, Han X, Cao Y, Alwalid O, Zhen C. CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection - Authors' reply. *Lancet Infect Dis* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30247-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30247-4).
- Simmons S, *et al.* Disinfection effect of pulsed xenon ultraviolet irradiation on SARS-CoV-2 and implications for environmental risk of COVID-19 transmission. *medRxiv* 11 May 2020 - <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20093658>
- Simpson S, Kay FU, Abbara S, *et al.* Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(2):e200152. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemostasis* 2020;18(4): 844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- Tavare AN, Braddy A, Brill S, *et al.* Managing high clinical suspicion COVID-19 in patients with negative RT-PCR: a pragmatic and limited role for thoracic CT. *Thorax* 2020;75(7). <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214916>.

- Tofighi S, Najafi S, Johnston SK, Gholamrezaezhad A. Low-dose CT in COVID-19 outbreak: radiation safety, image wisely, and image gently pledge. *Emergency Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01784-3>.
- Wang M, Guo L, Chen Q, Xia G Wang B. Typical radiological progression and clinical features of patients with coronavirus disease 2019. *Aging* 2020;12 (9):7652-9. <https://doi.org/10.18632/aging.103170>.
- Wang S, Zha Y, Li W, *et al*. A fully automatic deep learning system for COVID-19 diagnostic and prognostic analysis. *European Respiratory Journal* 2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.00775-2020>.
- Wang Y, Dong C, Hu Y, *et al*. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology* 2020. Published online: Mar 19. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>.
- Wang Y, Lu X, Zhang Y, *et al*. Precise pulmonary scanning and reducing medical radiation exposure by developing a clinically applicable intelligent CT system: toward improving patient care. *EBioMedicine* 2020;(54)102724. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102724>.
- Wang Y-C, Luo H, Liu S *et al*. Dynamic evolution of COVID-19 on chest computed tomography: experience from Jiangsu Province of China. *Eur Radiol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06976-6>.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, *et al*. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology* 2019:201160. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>.
- Wu J, Wu X, Zeng W, *et al*. Chest CT findings in patients with corona virus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol* 2020;55:257-61. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000670>.
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, *et al*. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020. Published online: Feb 12. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>.
- Xu R, Du M, Li L, *et al*. CT imaging of one extended family cluster of corona virus disease 2019 (COVID-19) including adolescent patients and "silent infection". *QJMS* 2020;10(3):800-4. <http://dx.doi.org/10.21037/qjms.2020.02.13>.
- Xue H, Jin Z. The appropriate position of radiology in COVID-19 diagnosis and treatment—current status and opinion from China. *Chinese Journal of Academic Radiology* 2020;3:1-3. <https://doi.org/10.1007/s42058-020-00030-6>.
- Yang R, Li X, Liu H, *et al*. Chest CT severity score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2). Published online: Mar 30. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200047>.
- Yang Y, Yang M, Shen C, *et al*. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv*. Posted February 17. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>.
- Ye Z, Zhang Y, Wang Y, *et al*. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European Radiology* 2020;30:4381-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>.
- Yu CCW, Li AM, So RCH, *et al*. Longer term follow-up of aerobic capacity in children affected by severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2006;61:240-6. doi: 10.1136/thx.2005.046854.
- Zeccolini M, Cirillo M, Damasio B, Di Maurizio M, Gaeta A, Perrone A, Rossi E, Rossi E, Trinci M. *Linee guida per la gestione dei pazienti pediatrici in urgenza e in elezione nell'emergenza COVID-19*. Milano: Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica- Sezione di Radiologia Pediatrica; 2020
- Zhang F-Y, Quiao Y, Zhang H. CT imaging of the COVID-19. *J. Formosan Medical Association* 2020;119:990-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.006>.
- Zhang K, Liu X, Zhihuan L, *et al*. Clinically applicable AI system for accurate diagnosis, quantitative measurements and prognosis of COVID-19 pneumonia using Computed Tomography. *Cell* 2020;181:1423-33. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.045>.
- Zhou F, Yu T, Du R, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Zhou S, Zhu T, Wang Y, Xia L. Imaging features and evolution on CT in 100 COVID-19 pneumonia patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06879-6>.

Rapporti ISS COVID-19

Accessibili da <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19*. Versione del 7 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020)
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*. Versione del 10 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2020 Rev. 2)
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti. *Indicazioni ad interim per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 31 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2020 Rev. 2)
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali sociosanitarie*. Versione del 17 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020 Rev.)
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 25 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020 Rev. 2).
6. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19. *Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2*. Versione del 23 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).
7. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19 e Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Rifiuti COVID-19. *Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2*. Versione del 29 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 7/2020).
8. Osservatorio Nazionale Autismo ISS. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*. Versione del 30 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 8/2020 Rev.).
9. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente – Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2*. Versione del 3 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 9/2020).
10. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2*. Versione del 7 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).
11. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica *Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/rino-faringeo per la diagnosi di COVID-19*. Versione del 17 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020).
12. Gabrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M. *Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19*. Versione del 13 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
13. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19*. Versione del 15 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2020).

14. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).
15. Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 15/2020).
16. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Animali da compagnia e SARS-CoV-2: cosa occorre sapere, come occorre comportarsi. Versione del 19 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 16/2020).
17. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sull'igiene degli alimenti durante l'epidemia da virus SARS-CoV-2. Versione del 19 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 17/2020).
18. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 18/2020).
19. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sui disinfettanti nell'attuale emergenza COVID-19: presidi medico-chirurgici e biocidi. Versione del 25 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 19/2020).
20. Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la sanificazione degli ambienti interni nel contesto sanitario e assistenziale per prevenire la trasmissione di SARS-CoV 2. Versione del 14 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 20/2020 Rev.).
21. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Guida per la prevenzione della contaminazione da Legionella negli impianti idrici di strutture turistico recettive e altri edifici ad uso civile e industriale, non utilizzati durante la pandemia COVID-19. Versione del 3 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 21/2020).
22. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni ad interim per un appropriato supporto degli operatori sanitari e sociosanitari durante lo scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 28 maggio.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 22/2020 Rev.)
23. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni di un programma di intervento dei Dipartimenti di Salute Mentale per la gestione dell'impatto dell'epidemia COVID-19 sulla salute mentale. Versione del 6 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 23/2020).
24. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per una appropriata gestione dell'iposurrenalismo in età pediatrica nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione del 10 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 24/2020)
25. Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento. Versione del 15 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020)
26. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Rifiuti. *Indicazioni ad interim sulla gestione e smaltimento di mascherine e guanti monouso provenienti da utilizzo domestico e non domestico. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 26/2020)
27. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Nardone M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Indicazioni per la prevenzione del rischio Legionella nei riuniti odontoiatrici durante la pandemia da COVID-19. Versione del 17 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 27/2020).
28. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020)

29. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione 21 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 29/2020)
30. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni sull'intervento telefonico di primo livello per l'informazione personalizzata e l'attivazione dell'empowerment della popolazione nell'emergenza COVID-19. Versione del 14 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 30/2020)
31. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per il supporto psicologico telefonico di secondo livello in ambito sanitario nello scenario emergenziale COVID-19. Versione del 26 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 31/2020)
32. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sul contenimento del contagio da SARS-CoV-2 e sull'igiene degli alimenti nell'ambito della ristorazione e somministrazione di alimenti. Versione del 27 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 32/2020).
33. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sugli impianti di ventilazione/climatizzazione in strutture comunitarie non sanitarie e in ambienti domestici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 33/2020).
34. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Sorveglianza territoriale e tutela della salute pubblica: alcuni aspetti etico-giuridici. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 34/2020)
35. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 35/2020)
36. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sulle attività di balneazione, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 36/2020).
37. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni per le piscine, di cui all'Accordo 16/1/2003 tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 37/2020).
38. Silano M, Bertinato L, Boirivant M, Pocchiari M, Taruscio D, Corazza GR, Troncone R *Indicazioni ad interim per un'adeguata gestione delle persone affette da celiachia nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 38/2020).
39. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19 *Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Versione del 30 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020).
40. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Comunicazione in emergenza nei reparti COVID-19. Aspetti di etica. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 40/2020).
41. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni per prendersi cura delle difficoltà e dei bisogni dei familiari di pazienti ricoverati in reparti ospedalieri COVID-19. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 41/2020).
42. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Protezione dei dati personali nell'emergenza COVID-19. Versione del 28 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 42/2020).
43. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno della salute mentale nei minori di età durante la pandemia COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 43/2020)

44. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni di un programma di intervento per la gestione dell'ansia e della depressione perinatale nell'emergenza e post emergenza COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 44/2020)
45. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Sampaolo L, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Suprire di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020)
46. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder. Versione del 23 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020)
47. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Etica della ricerca durante la pandemia di COVID-19: studi osservazionali e in particolare epidemiologici. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 47/2020)
48. Gruppo di Lavoro Immunologia COVID-19. *Strategie immunologiche ad interim per la terapia e prevenzione della COVID-19. Versione del 4 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 48/2020).
49. Gruppo di Lavoro ISS Cause di morte COVID-19, Gruppo di lavoro Sovrintendenza sanitaria centrale – INAIL, ISTAT. *COVID-19: rapporto ad interim su definizione, certificazione e classificazione delle cause di morte. Versione dell'8 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 49/2020)
50. Perilli R, Grigioni M, Porta M, Cruciani F, Bandello F, Mastropasqua L. *S Contributo dell'innovazione tecnologica alla sicurezza del paziente diabetico da sottoporre ad esame del fondo oculare in tempi di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 50/2020).
51. Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020)
52. Gruppo di lavoro SISVet-ISS. *Protocollo di gestione dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2 nelle strutture veterinarie universitarie. Versione dell'11 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 52/2020)
53. Filia A, Urdiales AM, Rota MC. *Guida per la ricerca e gestione dei contatti (contact tracing) dei casi di COVID-19. Versione del 25 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 53/2020).
54. Giansanti D, D'Avenio G, Rossi M, Spurio A, Bertinato L, Grigioni M. *Tecnologie a supporto del rilevamento della prossimità: riflessioni per il cittadino, i professionisti e gli stakeholder in era COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 54/2020).
55. Cisbani E, Dini V, Grande S, Palma A, Rosi A, Tabocchini MA, Gasparrini F, Orlacchio A. *Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19. Versione del 7 luglio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 55/2020)