DOI: doi.org/10.30459/2022-1
For personal use only. No other uses without permission.
Copyright © 2022 Simedet. All rights reserved.

IJPDTM
"organo ufficiale della"
SOCIETA ITALIANA DI MEDICINA
DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA

GUIDA PRATICA AL COVID 19 PER LE PROFESSIONI SANITARIE

- AGGIORNAMENTO 2022 -

GUIDA PRATICA AL COVID-19 PER LE PROFESSIONI SANITARIE - AGGIORNAMENTO 2022 -

REDAZIONE

RESPONSABILE SCINTIFICO : **Giuseppe Luzi**
Prof. assoc. di Medicina Interna, Specialista in Allergologia e Immunologia clinica

DIRETTORE RESPONSABILE : **Maria Erminia Macera Mascitelli**
U.O. Formazione Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

INTRODUZIONE : **Fernando Capuano** *Presidente SIMEDET* — **Manuel Monti** *V. Presidente SIMEDET*

PREFAZIONE : **Guido Rasi**
ex Direttore Esecutivo dell'EMA e Direttore Scientifico Consulcesi

INTERVENTI : **Mario Draghi** *Presidente del Consiglio dei Ministri* — **Roberto Speranza** *Ministro Della Salute*

CON IL CONTRIBUTO DI :

- **Lorenzo Alunni** - Corso di Formazione specifica in Medicina Generale, Regione Umbria. Medicina-Covid 19, Ospedale MVT (PG)
- **Antonio Bernabei** - Psichiatra - già Ricercatore Dip. Sc. Psichiatriche, Università La Sapienza, Roma
- **Antonio Bruni** - Autore di programmi televisivi RAI e scrittore
- **Alessia Cabrini** - Presidente Nazionale Ass. Tecnico Scientifica ATS ANTEL
- **Chiara Cadeddu** - Medico specialista in Igiene e Medicina preventiva, ricercatore presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma
- **Flaminia Camilli** - Psicologa di Roma (master Universitario di II livello in Neuroscienze cliniche e Neuropsicologia)
- **Guido Castelli Gattinara** - Pediatra infettivologo, Istituto per la salute del bambino e dell'adolescente - Ospedale Bambino Gesù, Roma
- **Silvia Cenciarelli** - S.C.A. Neurologia, USL Umbria 1 – Ospedali di Città di Castello e Gubbio - Gualdo Tadino
- **Vittorio Cerotto** - Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore - USL Umbria 1
- **Massimo Ciccozzi** - Dir. Unita di statistica ed epidemiologia molecolare Università Campus Biomedico di Roma
- **Felice Curcio** - Faculty of Medicine and Surgery, University of Sassari, Sassari, Italy
- **Biagio Didona** - Specialista in Dermatologia- Direttore Centro Malattie Rare IDI-IRCCS-Roma
- **Roberta Di Rosa** - Professore Aggregato - Medicina Interna Facolta di Medicina e Psicologia "Sapienza" Università di Roma
- **Costantina Fadda** - Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari, Italy
- **Ada Francia** - Ric. Unic. Conf. "Sapienza" Univ. di Roma, Responsabile scientifico SCAN Onlus
- **David Giannandrea** - S.C.A. Neurologia, USL Umbria 1 – Ospedali di Città di Castello e Gubbio - Gualdo Tadino
- **Cesar Ivan Aviles Gonzalez** - Faculty of Nursing , Universidad Popular del Cesar , Colombia
- **Mario Griselli** - Specialista in Ematologia, Medicina-Covid 19, Ospedale MVT (PG)
- **Angelo L'Erario** - Public Health Laboratory Biologist at Laboratorio Analisi dott.sa Dell'Olio Trani (BT)
- **Luca L'Erario** - Public Health Laboratory Director at Laboratorio Analisi dott.sa Dell'Olio Trani (BT)
- **Giuseppe Luzi** - Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica-Malattie infettive [già prof. assoc. di Medicina Interna]
- **Maria Erminia Macera Mascitelli** - Coordinatore TFPCP, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
- **Alessandro Marchesi** - Corso di Formazione specifica in Medicina Generale, Regione Umbria. Medicina-Covid 19, Ospedale MVT (PG)
- **Maria Valeria Massidda** - Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari
- **Paola Melis** - Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari
- **Ugo Paliani** - Direttore UOC Medicina Interna e Medicina-Covid 19, Ospedale Media Valle del Tevere di Todi (PG)
- **Michele Paradiso** - Specialista in Medicina Interna - Ospedale "San Giovanni Battista", Ordine di Malta - Roma
- **Alessandro Petrolini** - Cardiologo clinico, interventista presso European ed Aurelia Hospital di Roma
- **Mario Pezzella** - già Prof. Associato – "Sapienza" Università di Roma
- **Francesca Piacenti** - Corso di Formazione specifica in Medicina Generale, Regione Umbria. Medicina - Covid 19, Ospedale MVT (PG)
- **Antonella Picchioni** - S.C.A. Neurologia, USL Umbria 1 – Ospedali di Città di Castello e Gubbio - Gualdo Tadino
- **Maria Rita Pinna** - Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari
- **Maria Orsola Pisu** - Faculty of Medicine and Surgery, University of Cagliari, Cagliari
- **Roberta Rosmarino** - University Hospital Cagliari, Italy
- **Umberto Scognamiglio** - Nutrzionista presso CREA – Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione di Roma
- **Rosalba Spadafora** - Docente di Psichiatria nel CdL in Logopedia ed Infermieristica, Univ. Tor Vergata, Roma - Psichiatra ASL Roma 5
- **Marco Squicciarini** - Scientific Coo. Pediatric Basic Life Support della UENPS e Docente di Primo Soccorso Aziendale BLSD
- **Ersilia Troiano** - Dietista presso la Direzione Servizi Educativi e Scolastici del Municipio III di Roma Capitale
- **Giuseppe Zingaro** - Anaesthesia and Intensive Care Department, University Hospital of Cagliari, Italy

GUIDA PRATICA AL COVID-19 PER LE PROFESSIONI SANITARIE AGGIORNAMENTO 2022

DOI
doi.org/10.30459/2022-1

Pubblicato il
30 Aprile 2022

SIMEDET
Sede legale: Via dei Baldassini, 14 Roma 00163
Recapito telefonico: 3382843188
Web site: www.simedet.eu / www.ijpdtm.it
E-mail: info@simedet.eu
presidente@simedet.eu
scientifico@simedet.eu
social@simedet.eu
ufficiostampa@simedet.eu

Grafica ed Impaginazione
Sergio Monfrinotti

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

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

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

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

RESPONSABILITA' DEGLI AUTORI
La responsablità delle affermazioni contenuti negli articoli è dei singoli autori.

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

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

For personal use only. No other uses without permission
Copyright© 2022 SIMEDET. All rights reserved
www.simedet.eu .

MESSAGGIO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI PROF. MARIO DRAGHI PER IL TRAMITE DEL CAPO DI GABINETTO

Presidenza del Consiglio dei Ministri
IL CAPO DI GABINETTO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

19 OTT. 2021

Prot. Cit. /7703

Gentile Dottor Capuano,

il Presidente del Consiglio ha ricevuto con piacere la Guida pratica al Covid-19 per le Professioni Sanitarie. La ringrazia vivamente per l'attenzione e per il contributo di informazioni fornito.

Con l'occasione è suo desiderio manifestare apprezzamento e soddisfazione per l'importante lavoro e per l'impegno che la Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica ha messo in campo per fronteggiare questa grave emergenza sanitaria.

Sono lieto di farLe giungere i saluti più cordiali del Presidente Draghi e i miei personali, unitamente ai migliori auguri di buon lavoro.

Antonio Funiciello

ROMA 2021 - I.P.Z.S. S.p.A.

Dr. Fernando CAPUANO
Presidente Nazionale SIMEDET
Società Italiana di Medicina
Diagnostica e Terrapeutica
Via dei Baldassini, 14
00163 ROMA

MESSAGGIO DAL MINISTRO DELLA SALUTE ROBERTO SPERANZA

Ministero della Salute

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

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

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

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

A CURA DI

Roberto Speranza
Ministro della Salute

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

PREFAZIONE

L'esperienza del Covid ci ha fatto capire quanto sia possibile oggi affrontare e gestire una pandemia di proporzioni enormi in maniera coordinata e sinergica rispetto a quanto fatto nel secolo scorso.
In passato, mai si sarebbe potuto sperare di arrivare alla realizzazione di una cura vaccinale in tempi così brevi e tantomeno di poter utilizzare al meglio tutte le opzioni farmacologiche di cui già disponevamo per curare le forme di virus più gravi.

Tuttavia, la pandemia ha messo in evidenza la debolezza del nostro sistema quando non si riescono a scambiare e a coordinare le informazioni con una certa rapidità, quando non si riescono a comunicare i risultati degli studi scientifici e le tecniche di cura di una nuova malattia.
In presenza di una nuova malattia, infatti, avere una conoscenza simultanea comune della sua identità risulta fondamentale al fine di intervenire in maniera più tempestiva.

Sappiamo quanto eroico lavoro è stato portato avanti negli ospedali grazie all'impegno e alla dedizione delle professionalità sanitarie, ma sappiamo anche che le cosiddette "best practice" non sono state messe in atto e ripetute in maniera analoga in tutte le strutture sanitarie del Paese, perché spesso sono stati applicati protocolli disomogenei che, di fatto, hanno indebolito il sistema.
Nonostante la potenza dei mezzi di comunicazione che si hanno a disposizione oggi, il coordinamento e la simultaneità dell'informazione non si sono ancora riusciti ad acquisire e adottare.

Proprio in una situazione di disomogeneità dell'informazione, nonché dell'applicazione delle tecniche e delle pratiche di cura, questi quaderni rappresentano dunque uno sforzo notevole, una guida leggibile ed esaustiva di tutto quello che abbiamo imparato fino ad oggi sul Covid-19.
È fondamentale che tutti gli operatori sanitari ne siano dotati proprio per garantire quell'omogeneità dell'informazione e della formazione che permetta di garantire a tutti i pazienti uno standard qualitativo delle cure in qualunque momento ed in qualunque luogo.

Complimenti per la realizzazione di questa opera, per i tempi rapidi della stesura, indispensabili in una situazione come quella che ancora ci troviamo ad affrontare.
Si tratta di un lavoro prezioso che tiene in considerazione tutte le difficoltà di un approccio multidisciplinare, indispensabile per affrontare al meglio le sfide che la pandemia da Covid-19 ci pone di fronte.

A CURA DI

Prof. Guido Rasi
ex Direttore Esecutivo dell'EMA e Direttore Scientifico Consulcesi

INTRODUZIONE

Ringrazio di cuore a nome di tutta la Comunità Scientifica della Simedet gli autori, curatori, collaboratori, web master e tutti coloro che hanno contribuito fattivamente alla stesura di questa seconda edizione della guida pratica al Covid-19 per le professioni sanitarie che ha registrato il messaggio di sostegno del Presidente del Consiglio dei Ministri Mario Draghi, del Ministro della Salute Roberto Speranza e del Direttore Scientifico di Consulcesi Club Guido Rasi.

La pandemia da Covid-19 ha rappresentato un formidabile stress test per il nostro Servizio sanitario nazionale, mettendone in risalto luci e ombre. Bisogna infatti fare tesoro dell'esperienza maturata negli ultimi due anni, traendone gli insegnamenti giusti: perché la prossima crisi sarà diversa da quella appena vissuta e necessiterà di un sistema sanitario reattivo e flessibile con un rafforzamento reale sul territorio.
Nel rapporto Ospedale e territorio la crisi pandemica ha confermato la debolezza della medicina territoriale e la scarsa innovazione delle soluzioni digitali utilizzate dagli operatori sanitari.
Il bilanciamento dell'offerta di salute tra ospedale e territorio ha avuto conseguenze rilevanti nella risposta alla pandemia da SARS COV2, infatti le Regioni con un network di servizi territoriali più solido e strutturato si sono trovate in condizioni di vantaggio rispetto alle Regioni dotate di una rete territoriale meno solida e con una visione "ospedalocentrica ".
La medicina territoriale dovrebbe essere ben strutturata nella maggior parte del paese con le previsioni ed investimenti del PNRR quali gli ospedali di comunità e le case di comunità.
In molte regioni, le strutture a presidio della sanità territoriale sono state costituite: ma spesso esse sono sotto organico, la loro operatività concreta è limitata e a macchia di leopardo e le potenzialità di tali strutture non trovano piena realizzazione.
Queste lacune sono legate ad una impostazione di fondo, di tipo politico-culturale, della sanità italiana, più fondata sulla cosiddetta medicina di attesa che sulla medicina di iniziativa.

La seconda edizione della guida pratica riprende la visione d'integrazione ed interprofessionalità delle Professioni Sanitarie che è stata vincente nel fronteggiare la pressione ospedaliera e nella richiesta di assistenza dei numerosi pazienti affetti dalla Covid-19.

Abbiamo approfondito gli aspetti della dimensione psicosociale e psichiatrica della pandemia Covid-19, la cosiddetta onda lunga della pandemia sulla salute mentale che richiede un ampliamento dell'accesso alle cure, a partire da giovanissimi e fragili.

Gli aggiornamenti della guida tratteranno anche il tema della corretta comunicazione durante le crisi sanitarie nazionali ed internazionali, delle terapie innovative per la cura precoce dell'infezione da SARS COV2 al fine di ridurre le ospedalizzazioni dei soggetti fragili. Verranno approfonditi i danni al sistema cutaneo e al sistema nervoso centrale della malattia multi sistemica da Covid-19.
Infine la guida contiene un focus sugli aspetti di immunologia clinica, sull'efficacia dei vaccini in età pediatrica e sull'origine della zoonosi da SAR COV2.

Buona lettura a Tutti, attendiamo i vostri commenti e suggerimenti.
Per chi volesse sostenere le attività scientifiche della Simedet "indipendenti e basate sull'evidenze ", svolte senza contributi economici di soggetti terzi, può diventarne socio visitando il sito www.simedet.eu.

Fernando Capuano *Presidente SIMEDET*
Manuel Monti *V. Presidente SIMEDET*

INDICE

10 Maria Erminia Macera Mascitelli
IL MESSAGGIO E L'INFORMAZIONE

14 Michele Paradiso
COSA CI INSEGNANO LE EPIDEMIE

21 Massimo Ciccozzi
DAL PIPISTRELLO ALL' UOMO PASSANDO PER UN "PANGOLINO" O UN LABORATORIO?

25 Mario Pezzella
SARS–CoV-2 : ANATOMIA DI UN VIRUS
- Diagnosi
- Proteine Virali
  - Proteine Strutturali
  - Proteine Accessorie
  - Proteine Non Strutturali
- Attività antivirale
- Inibitori della proteasi antivirale

30 Giuseppe Luzi
PANDEMIA E DEFICIT IMMUNITARI: UN INCONTRO CRITICO?
- Introduzione
- Interpretare la pandemia come interazione virus/risposta immunitaria
  - Immunodeficienze
  - Immunodeficienze primitive
  - Quante sono le IDP?
  - Quante sono le IDS?
- Se un coronavirus colpisce una persona con immunodeficienza?
  - Immunodeficienza e risposta al virus
  - Immunodeficienza significa genesi di nuove varianti virali?
  - Immunodeficienza Comune Variabile e altre IDP "convenzionali"

49 Giuseppe Zingaro, Roberta Rosmarino, Maria Valeria Massidda, Maria Rita Pinna, Paola Melis, Maria Orsola Pisu, Costantina Fadda, Felice Curcio, Cesar Ivan Aviles Gonzalez
PIANO ASSISTENZIALE INTEGRALE PAZIENTE COVID-19 POSITIVO INTUBATO ED ISOLATO IN ATTESA DI TRASFERIMENTO
- Sommario
- Introduzione
- Accertamento
- Diagnosi infermieristiche
- Obiettivi assistenziali
- Azioni/Interventi infermieristici
- Conclusioni

55 Angelo L'Erario, Luca L'Erario
INDAGINI DI LABORATORIO PER SARS-CoV-2: FOCUS SUI TEST IN USO
- Introduzione e scopo dell'articolo
- Il virus
- I test in uso
  - Test molecolare
  - Test antigenico
  - Test sierologico classico
  - Test sierologico rapido
- Test molecolare mediante tampone
- Test antigenico rapido
  - Test antigenico lateral flow (immuno- cromatografia su card) con lettura visiva
  - Test antigenico lateral flow (immuno- cromatografia su card) con lettore a immunofluorescenza indiretta (ifa)
  - Test in microfluidica con lettura in fluorescenza (test di terza generazione)
- Test sierologici
- Considerazioni generali e conclusioni

65 Vittorio Cerotto
GLI ACCESSI VENOSI: GESTIRE IL PRESENTE E ORGANIZZARE IL FUTURO
- Il Team Accessi Vascolari
- Le competenze
- I Pazienti con infezione da Covid 19
- Catetere venoso centrale o catetere venoso periferico?
- La scelta del sito di ingresso e del catetere
- L'impianto
- La gestione e la prevenzione infezioni
- Complicanze trombotiche e Covid 19

72 Roberta Di Rosa
COVID 19 - TERAPIE FARMACOLOGICHE
- Introduzione
- Pazienti a gestione domiciliare
- Pazienti ospedalizzati

77 Ugo Paliani, Lorenzo Alunni, Alessandro Marchesi, Francesca Piacenti, Mario Griselli
SARS-COV-2. FARMACI INUTILI, POTENZIALMENTE UTILI, UTILI
- Farmaci inutili
- Farmaci potenzialmente utili
- Farmaci utili

85 Biagio Didona
COVID-19 E CUTE
- Manifestazioni cutanee da covid-19

90 Ada Francia, Flaminia Camilli
INFEZIONE DA COVID-19 E SISTEMA NERVOSO
- Malattia cerebrovascolare
- Aspetti psicopatologici
- Patologia del sistema nervoso periferico
- Sindrome post-covid
- Long covid
- Conclusioni

94 Guido Castelli Gattinara
IL VACCINO: UN'EFFICACE PROTEZIONE DELL'INFANZIA DALLA MALATTIA DA CORONAVIRUS 2019 (COVID-19)
- Benefici e rischi della vaccinazione dei bambini contro il COVID-19
- Potenziali benefici della vaccinazione dei bambini
- Protezione contro la MIS-C e il COVID-19 lungo
- Prevenzione della trasmissione nelle comunità
- La vaccinazione riduce i danni indiretti
- Potenziali rischi della vaccinazione dei bambini
- Altri programmi di immunizzazione
- La vaccinazione per i bambini più piccoli
- Osservazioni conclusive

101 Rosalba Spadafora, Antonio Bernabei
DIMENSIONE PSICOSOCIALE E PSICHIATRICA DELLA PANDEMIA COVID-19

109 Alessia Cabrini
IL RUOLO DEI PROFESSIONISTI SANITARI E LA GESTIONE DELLO STRESS NELL' EMERGENZA DA COVID-19
- Introduzione
- Diffusione e contagio degli operatori sanitari
- Utilizzo DPI
- Il sovraccarico emotivo
- Gestione dello stress
- Conclusioni

118 Antonio Bruni
PESTILENZE E CULTURA

120 David Giannandrea, Antonella Picchioni, Silvia Cenciarelli
LE COMPLICANZE NEUROLOGICHE NEL PAZIENTE AFFETTO DA COVID-19
- Introduzione
- Anosmia e disgeusia
- Encefalopatia
- Sindrome di Guillain-Barré
- Malattie cerebrovascolari
- Meningoencefaliti
- Riacutizzazione di patologie neurologiche di base
- "Long COVID"

126 Marco Squicciarini, Ersilia Troiano, Alessandro Petrolini, Chiara Cadeddu, Umberto Scognamiglio
PANDEMIA COVID-19: MODIFICHE AD INTERIM DELLE MANOVRE BLS-D PER SOCCORRITORI "LAICI" (NON SANITARI)
- Soccoritore occasionale, formato e sanitario
- Casi particolari
  - Ambito familiare
  - Ostruzione delle vie aeree da corpo estraneo
- Riflessioni conclusive
- Guida rapida BLS-D con modifiche "ad interim" COVID-19

Maria Erminia Macera Mascitelli

IL MESSAGGIO E L'INFORMAZIONE

Marshall McLuhan è stato un celebre filosofo e sociologo canadese, teorico della comunicazione. Precursore del grande dibattito emerso ai tempi di internet, dei social network, dei big data, è noto il suo pensiero, riassumibile nella celebre frase "il mezzo è il messaggio". Potremmo oggi affermare, alla luce del XXI secolo, che il mezzo che consente la comunicazione incide o trasforma, e talora deforma, il messaggio che la fonte vuole trasmettere.
Problema serio, che riporta alla mente un altro grande dei nostri giorni, Umberto Eco. Parlando ai giornalisti, durante una cerimonia di conferimento della laurea honoris causa in Comunicazione e Cultura dei media, fece un' affermazione che può tornare utile "*I social media danno diritto di parola a legioni di imbecilli che prima parlavano solo al bar dopo un bicchiere di vino, senza danneggiare la collettività. Venivano subito messi a tacere, mentre ora hanno lo stesso diritto di parola di un Premio Nobel. È l'invasione degli imbecilli.*"

La comunicazione riguarda ogni ambito della nostra vita, in ogni momento del vivere quotidiano. Nella comunicazione i punti essenziali sono riassunti nella definizione dell'Enciclopedia "Treccani": *Ogni processo consistente nello scambio di messaggi, attraverso un canale e secondo un codice, tra un sistema (animale, uomo, macchina ecc.) e un altro della stessa natura o di natura diversa.*
É importante non dimenticare che il ricevente definisce o assegna al messaggio un significato. Ciascuno di noi attribuisce significato ad ogni cosa.

Ne deriva, in prima approssimazione, che il concetto stesso di comunicazione implica una interazione tra chi "emette" il messaggio e il destinatario.
Si può senz'altro affermare che non esiste (quasi ma) una comunicazione unidirezionale.
In buona sostanza se l'emittente fornisce il messaggio senza interazione con il/i ricevente/i è corretto affermare che il messaggio è trasmesso, che un'informazione è diffusa, ma non siamo in presenza di un processo comunicativo.

Nel sito on line del Ministero della Salute sulla valutazione e comunicazione del rischio alimentare, è espresso questo particolare aspetto del problema [comunicazione del rischio], che può essere valido per un approccio generale: "*La comunicazione del rischio è, appunto, lo scambio interattivo di informazioni e pareri riguardanti gli elementi di pericolo e i rischi, i fattori connessi al rischio e la percezione del rischio, la spiegazione delle scoperte relative alla valutazione del rischio e il fondamento delle decisioni in tema di gestione del rischio. Il processo coinvolge tutti i portatori di interesse (stakeholder): i responsabili della valutazione del rischio e della gestione del rischio, i consumatori, ...*"

Comunicare il rischio è problema complesso, significa trasmettere l'eventualità che possa emergere un danno a causa del problema preso in esame, signifcare generando incertezza, significa usare un linguaggio "ad ampio" spettro, nel quale le variabili tra significato e significante spesso non sono di facile fruizione.

Umberto Galimberti in un'intervista di Adalgisa Marrocco (Huffington Post) del 17 nv. 2021 dice : "*I no vax parlano di libertà, ma si rendono schiavi delle proprie idee non mettendole in discussione*" e aggiunge "*Le manifestazioni No Vax sono organizzate da persone che parlano di libertà, ma si rendono schiave delle proprie idee non mettendole in discussione. Gli antivaccinisti non scendono in piazza per manifestare un'opinione diversa, ma corrono il rischio di diffondere il virus diventando un pericolo per gli altri*".

L'intervista prosegue, e due punti sono utili per il nostro scopo:

- Professore, lei scrive che per i ragazzi la rete costituisce "un mondo che li codifica a loro insaputa, modificando il loro modo di pensare e di sentire". Ci spieghi.
"Innanzitutto la digitalizzazione ha influito sulla socializzazione dei giovani, ben prima della pandemia. Le persone sono ormai abituate a parlare attraverso lo schermo dei computer e dei cellulari invece che vis-à-vis. I rischi che i ragazzi corrono sono effetti di 'de-realizzazione', per cui non sempre è facile distinguere tra reale e virtuale, e di 'de-socializzazione', dovuta alla solitudine tipica di chi vive e comunica esclusivamente attraverso la rete. Internet è in grado di metterci in comunicazione con una persona che abita dall'altra parte del mondo ma, allo stesso tempo, ci ha disabituati a conoscere il compagno di banco o il vicino di casa".

- E la scuola digitale?
"Anche l'eccessiva digitalizzazione della scuola può generare una variazione nella capacità di pensare dei più giovani. Sappiamo che il computer insegna a ragionare con il codice binario 0/1: forse è per questo che i ragazzi, posti davanti a un interrogativo, sanno dire solo 'sì', 'no' o al massimo 'non so'. O, se vengono invitati a esprimere il loro parere su questioni importanti, si dichiarano spesso semplicemente 'favorevoli' o 'contrari', senza mostrare sforzo di articolazione o problematizzazione. Le loro sono risposte dicotomiche, da codice binario".

E ora andiamo a valutare un altro punto: la percezione. Prendiamo il vocabolario Treccani e leggiamo:
percezióne s. f. [dal lat. perceptio -onis, der. di percipĕre «percepire», part. pass. perceptus].
1. a. L'atto del percepire, cioè del prendere coscienza di una realtà che si considera esterna, attraverso stimoli sensoriali, analizzati e interpretati mediante processi intuitivi, psichici, intellettivi: la p. dei colori, degli odori, dei suoni; la p. di un movimento; non aveva la p. esatta del pericolo che correva; ebbe la p. immediata che la situazione stava precipitando; anche, la facoltà di percepire: velocità di p.,

b. In psicologia, in senso stretto, sensazione accompagnata da forme variamente avvertite di coscienza; più in generale, tutta la sequenza di eventi che va dal presentarsi di uno stimolo, attraverso il realizzarsi e l'oggettivarsi della sensazione, fino al suo essere avvertita, base quindi della conoscenza e dell'interazione con la realtà interna ed esterna all'organismo. L'insieme dei processi organici e mentali che compongono tale sequenza può essere specificamente analizzato e studiato a seconda che si considerino le componenti fisiche, fisiologiche, cognitive e affettive.

c. Nel linguaggio filos., il termine può designare sia ogni esperienza conoscitiva, ogni attività intellettuale, in antitesi alle operazioni della volontà (tale è, per es., il sign. che ha perceptio nella terminologia di Cartesio), sia l'atto cognitivo con cui si avverte la realtà di un determinato oggetto, e che è distinto, secondo alcuni, dalla semplice sensazione, in quanto implica, pur nella sua rapidità, un processo di organizzazione e interpretazione (anche alla luce di ricordi e passate esperienze) di sensazioni diverse.

E allora, cosa significa comunicare, vediamo quante "cose" ci stanno dentro: il corpo, il pensiero, la costruzione del linguaggio, la personalità, la relazione basata sulle esperienze, il background culturale, il contesto ambientale, la modalità della comunicazione (tempistica, velocità di linguaggio), diversità dei ruoli e delle competenze, lo stesso stato emotivo, la percezione individuale.
Tutto questo ha valore se il comunicare è già interazione. Se due persone si parlano!
Ma quando si deve comunicare l'esplodere di un'epidemia o di una pandemia, quando si deve imporre un lockdown, quando una centrale atomica rischia il meltdown e l'ambiente viene contaminato dalla radioattività, come funziona il sistema?

La pandemia causata da SARS-CoV-2 (fine 2019) e la guerra in Ucraina (iniziata il 24 febbraio 2022) sono, in termini di linguaggio/comunicazione/informazione uno spettacolare esprimento della nostra specie in un contesto globalizzato e globalizzante.
Cosa sta accadendo al sapiens, convertito alla tecnologia e alla cultura dell'immagine, dal calcolo binario all'astrazione interpretativa semplificatrice dei fenomeni?

Il comunicatore, individuo o istituzione, deve essere in grado di rivolgersi a un insieme di riceventi ad alto quoziente di variabilità (persone con differente stato economico, culturale, età, abitudini, contesto geografico, e così via). Le tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT, dall'inglese *information and communications technology*) sono l'insieme dei metodi e delle tecniche utilizzate nella trasmissione, ricezione ed elaborazione di dati e informazioni (tecnologie digitali comprese) che, ai nostri giorni costituiscono le fondamenta della gestione e trattamento delle informazioni.

Il loro impiego è costante in una grande varietà di circostanze, che coinvolgono il singolo cittadino e/o i più vasti ambiti del pubblico. E' così nata la connessione, siamo tutti connessi. Ed ecco un altro termine di uso comune, invariabilmente in lingua inglese: social network (insieme delle piattaforme informatiche sociali che rendono connessi tra loro gli individui, per le ragioni più varie).

Vari studi hanno dimostrato come le reti sociali agiscano a più livelli, dall'interazione individuo-individuo, alle singole famiglie/comunità, a livello nazionale e sovranazionale. I social network sono in grado di formare una struttura operativa decisionale, con sistemi di gestione complessi, che si estendono dal mondo del lavoro alle capacità decisionali dei singoli individui.

L'ingegnere e scrittore Luciano De Crescenzo, noto per la sua arguzia ed intelligente ironia, alcuni anni fa disse:" *la vita potrebbe essere divisa in tre fasi: rivoluzione, riflessione e televisione. Si comincia con il voler cambiare il mondo e si finisce col cambiare canali*".

Tutto questo un secolo fa...La televisione: arma unidirezionale: dal comunicatore al recettore, il recettore è percettore variabile ma ha due opzioni. O accetta il messaggio/la sua trasmissione (...lo ha detto la televisione, quindi...è vero) o rifiuta il segnale (pochi). D'altro canto prima dei social media la faccenda era semplice. TV→spettatore/recettore. Oggi lo schema è complicato => fonte/fonti→ recettore→ altro.

Bisogna restringere il campo per capirci un po' di più. Concentriamoci sull'epidemia da COVID-19. Sui messaggi.

A lie can run round the world before the truth has got its boots on (Pratchett, 2013). An infodemic may be defined as an excessive amount of information concerning a problem such that the solution is made more difficult. The end result is that an anxious public finds it difficult to distinguish between evidence-based information and a broad range of unreliable misinformation
[The Covid-19 'infodemic': a new front for information professionals Salman Bin Naeem & Rubina Bhatt - Health Information & Libraries Journal 2020: 37, pp. 233–239- DOI: 10.1111/hir.12311]

International Perspectives and Initiatives

Table 1 Commonly spread myths during the COVID-19 pandemic

- Drinking alcohol protect you against COVID-19
- Spraying alcohol or chlorine all over your body kill the new coronavirus
- Eating garlic helps prevent infection with the new coronavirus?
- COVID-19 virus cannot be transmitted in areas with hot and humid climates
- Cold weather and snow kill the new coronavirus
- Taking a hot bath prevent the new coronavirus disease
- The new coronavirus can be transmitted through mosquito bites.
- Hand dryers are effective in killing the new coronavirus
- Ultraviolet disinfection lamps kill the new coronavirus
- Mosquito bites can transmit the virus
- Chloroquine is a proven cure
- 5G caused the pandemic

Sul tema dell'informazione e delle fake-news siamo ormai di fronte ad una doppia fatica. Il messaggio fornito è utile? Chi lo decide: la fonte? Il fruitore? Qual degrado subisce anche l'informazione più corretta nella sua diffusione dalla fonte?

Quando una notizia è diffusa on line, i social media sono i veri latori del messaggio, amplificando e/o interferendo sulla natura del contenuto stesso.

Questo ha trasformato anche le modalità con le quali viene scambiata l'informazione, in un intreccio (non ri rado perverso) sulle interazioni acquisite, sull'informazione/i, messaggio/i individuali, opinioni che viaggiano insieme ad alta velocità.
Ai nostri giorni il tema principale non è la gestione dei dati, ma il ruolo delle fake-news.

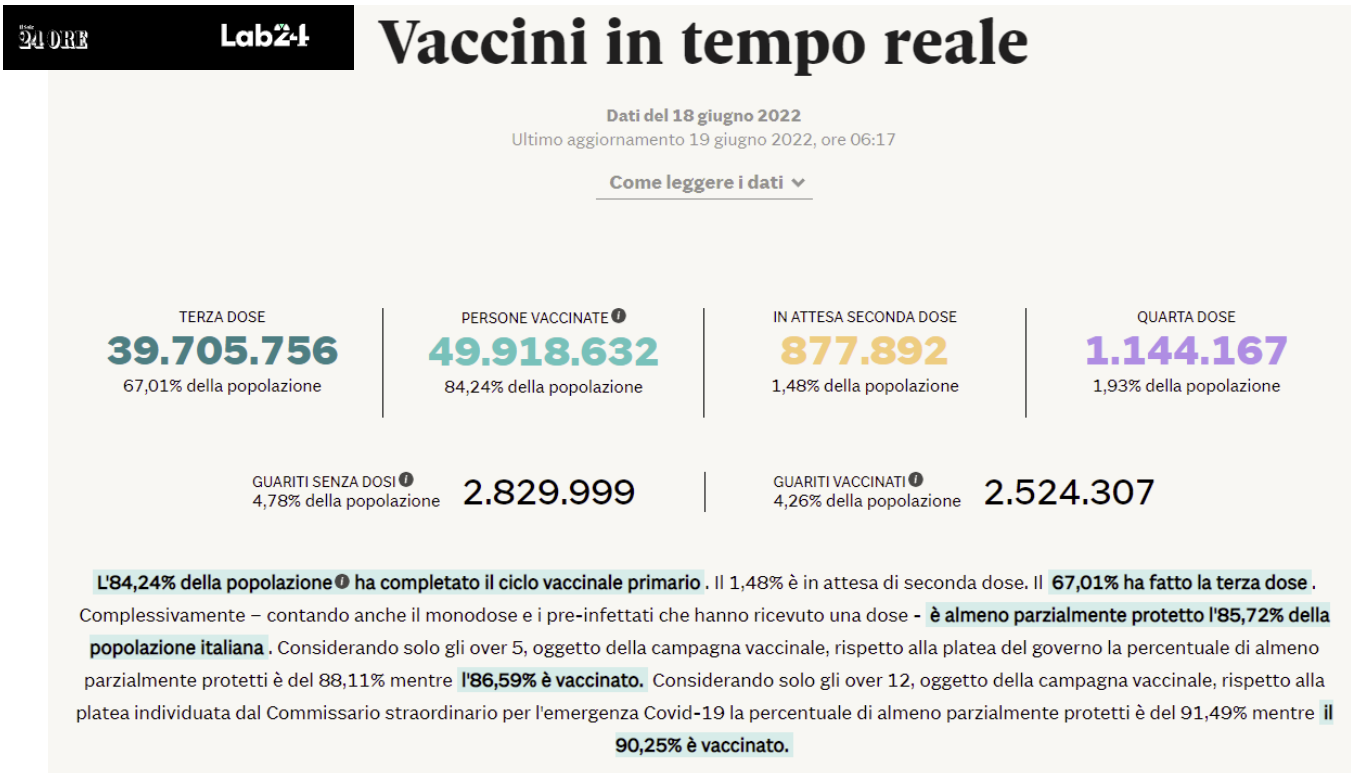
Il migliore antidoto contro le fake news consiste nell' educare il fruitore ("consumatore?) dell'informazione e nell'incremento qualitativo (se possibile in diverse forme) dell'informazione che diventa messaggio.
Un punto critico, è il ruolo delle istituzioni pubbliche.
Lo sappiamo, la società digitale ha generato un'imponente (non facilmente controllabile) quantità di dati, dati che sono a nostra disposizione ma che non garantiscono, per definizione, la loro affidabilità.

Andiamo allora su wikipedia: In statistica e informatica, la locuzione inglese big data ("grandi [masse di] dati", o in italiano megadati) indica genericamente una raccolta di dati informativi così estesa in termini di volume, velocità e varietà da richiedere tecnologie e metodi analitici specifici per l'estrazione di valore o conoscenza.
Il termine è utilizzato dunque in riferimento alla capacità (propria della scienza dei dati) di analizzare ovvero estrapolare e mettere in relazione un'enorme mole di dati eterogenei, strutturati e non strutturati (grazie a sofisticati metodi statistici e informatici di elaborazione), al fine di scoprire i legami tra fenomeni diversi (ad esempio correlazioni) e prevedere quelli futuri.
I big data possono essere utilizzati per diversi scopi tra cui quello di misurare le prestazioni di un'organizzazione nonché di un processo aziendale.

Partendo da queste considerazioni, una domanda: come è andata la vaccinazione anti SARS-CoV-2 in Italia? Si è molto discusso sulla comunicazione del rischio, sulle contraddizioni tra fonti istituzionali e personaggi televisivi, più o meno qualificati, è stata una battaglia dura, ma guardiamo i risultati. Si riporta la tabella del Sole 24 ore di domenica 18 giugno 2022.

Allora le chiacchiere hanno funzionato?

Alla fine il prevalere della consapevolezza del rischio ha funzionato.
Chi non si vaccina, chi oppone sempre valutazioni di pregiudizio, esisterà sempre.
Del resto guardiamo i numeri: guariti senza dosi sono il 4,78%, mentre i guariti vaccinati sono il 4,26%.
Ve lo avevo detto...**vaccinarsi non serve a niente!**



Michele Paradiso

COSA CI INSEGNANO LE EPIDEMIE

"Le epidemie fanno parte della storia dell'umanità.
I grandi progressi della scienza medica, in particolare dal secondo dopoguerra, hanno alimentato l'illusione che questi eventi non potessero più verificarsi, destinati ad essere rievocati solo dai cultori della storia della medicina.
Per questo motivo, la pandemia da SARS CoV-2 ci ha colti di sorpresa, ha minato le nostre sicurezze e, con le sue varianti, non cessa di stupirci. Una rilettura degli eventi pandemici del passato può essere utile per riscoprire il valore della "Sanità Pubblica" nella ricerca, difficile ma necessaria, di un punto di equilibrio tra diritti individuali e tutela della salute collettiva."

Le epidemie hanno segnato la storia dell'umanità fin dalle sue origini. Nella Bibbia il percorso da seguire dinanzi alla malattia è indicato dal rapporto diretto tra l'uomo e Dio.

Il capitolo 13 del Levitico è interamente dedicato alla lebbra, una malattia che ha avuto un carattere epidemico rilevante nel mondo giudaico-cristiano fino alla seconda metà del XIV secolo. Dio, rivolgendosi a Mosè e ad Aronne, dà precise indicazioni su come comportarsi in qualità di sacerdote, responsabile del benessere degli israeliti e quindi braccio terreno dell'autorità divina. In un passo del libro dei Numeri (5, 1-3), Dio ordina agli israeliti che allontanino dall'accampamento ogni lebbroso, chiunque soffre di gonorrea o è impuro per il contatto con un cadavere. "*Allontanerete sia i maschi sia le femmine; li allontanerete dall'accampamento perché non contaminino il loro accampamento in mezzo al quale io abito*".

Si possono evidenziare, quindi, gli elementi che hanno caratterizzato le pratiche di esclusione e di confinamento sociale fino ai giorni nostri. L'impuro viene designato da un'autorità superiore, il potere religioso, politico o medico, in nome della salvaguardia della comunità. Gli impuri devono vivere in spazi separati, con la loro conseguente stigmatizzazione [(1)].

Un'epidemia modifica il comportamento umano fino a sconvolgere ogni regola di convivenza. La peste di Atene del 430 a. C., nei racconti di Tucidite e nel De Rerum Natura di Lucrezio, viene descritta con la narrazione della sofferenza dei malati ma anche della decadenza dei costumi e della rottura del patto sociale che lega i cittadini allo Stato e alle sue leggi. Scrive Tucidite "*I santuari erano pieni di cadaveri, la gente moriva sul posto, poiché nell'infuriare dell'epidemia gli uomini, non sapendo che ne sarebbe stato di loro, divennero indifferenti alle leggi sacre, come pure a quelle profane*".

La peste di Giustiniano iniziò nel 540 e coincise con il declino della civiltà romana ed il crollo della civiltà urbana. Ripresentandosi in più ondate, nei due secoli successivi, provocò la morte di oltre 25 milioni di persone, portando ad una prima generale contrazione della popolazione europea. Il lento ripopolamento delle città europee iniziò nei primi due secoli del secondo millennio, ma fu arrestato dall'arrivo della "peste nera" che, portata in Europa da marinai genovesi provenienti dall'oriente nel 1347, in cinque anni dimezzò la popolazione europea, con tassi di letalità fino al 70 %, rimanendo nel continente fino al Settecento. La peste si manifestava abitualmente tra la primavera e l'estate e dava tregua solo in inverno. Poi l'estate successiva ricompariva e poteva durare così per anni. Da questo momento in poi si verificarono epidemie di peste in Europa mediamente ogni 15 anni. Qui si dimostra come le epidemie possano danneggiare i presupposti sociali ed economici di un mondo fondato sulla mobilità. Ritorna quindi il tema dell'isolamento del sano dal malato. La parola veneziana "*quarantina*" iniziò a circolare proprio in questo periodo.

A Venezia fu scelta un'isola denominata Lazzaretto. In origine ospitava la chiesa di Santa Maria di Nazareth e la sovrapposizione con il nome di San Lazzaro, patrono degli appestati, diede origine al suo nome.

A partire dal Cinquecento si assiste ad una graduale accelerazione della «modernità», con l'avanzare della politica e del controllo della società. Istituzioni ecclesiastiche e autorità di governo cominciano a lavorare sul territorio, talvolta in concorrenza. In questo contesto la peste di Palermo del 1575 merita un approfondimento particolare. In quei tempi la città aveva una popolazione di circa 120.000 abitanti, ed era una delle più grandi d'Italia. Con l'esplosione dell'epidemia, il Senato palermitano decise di chiedere aiuto ad un luminare, il protomedico Gian Filippo Ingrassia. Nato a Regalbuto nel 1509, laureatosi a Padova, divenne professore a Napoli e in seguito decise di trasferirsi a Palermo. Per la prima volta la difesa sanitaria della città veniva affidata a quella che potremmo definire una *task force* di medici. Gian Filippo Ingrassia, insieme ad altri colleghi, studiò delle contromisure forti e nette: stabilì l'isolamento dei malati in una struttura, con una sorta di *triage* all'ingresso, che giunse ad ospitare fino a 1.130 malati, con undici medici al servizio, oltre a frati e sacerdoti. Individuò poi un altro luogo adibito a quarantena, dove venivano poste le persone che avevano avuto contatto con il morbo, ma non si erano ammalate. Ingrassia stabilì che venissero bruciati tutti i beni che appartenevano ai contagiati, proibì gli scambi commerciali con l'esterno e il raduno di folle nelle strade e piazze; vietò le processioni, obbligò la sepoltura dei morti al di fuori delle mura cittadine e diffuse alcune regole igieniche, prevedendo anche la condanna a morte per i trasgressori. Dopo undici mesi di lotta, nella primavera del 1576, la peste fu debellata del tutto, con soli tremila morti. Un numero notevolmente inferiore rispetto a Venezia o a Genova, dove si contarono decine di migliaia di vittime.

L'esempio di Palermo fu assunto come modello per capacità organizzativa e scientifica, non solo in Italia ma in tutta Europa. Il testo "*Informatione del pestifero et contagioso morbo*" di Ingrassia, scritto in quella occasione, divenne una sorta di "guida" all'emergenza sanitaria[(2)].

A Genova il governo chiese di far stampare diverse copie del volume che, in Europa, si diffuse ancora di più grazie alla traduzione in latino. Nel frontespizio del libro sono raffigurate le tre parole chiave scelte da Ingrassia per combattere l'epidemia: l'oro, per assistere gli indigenti e finanziare i soccorsi, il fuoco per distruggere tutto ciò che era contagiato e la forca per punire chi non rispettava la legge (**Fig. 1**).

INFORMATIONE DEL
PESTIFERO, ET CONTAGIOSO MORBO:
ILQVALE AFFLIGGE ET HAVE AFFLITTO QVESTA
Città di Palermo, & molte altre Città, e Terre di questo Regno di
Sicilia, nell'Anno 1575. ET 1576.
DATA ALLO INVITTISSIMO, ET POTEN-
TISSIMO RE FILIPPO, RE DI SPAGNA. &c.
Col Regimento preseruatiuo, & curatiuo, Da Giouan Filippo In-
grassia, Protofisico per sua Maestà in questo Regno.
ORO. FVOCO.
IVSTITIA IN SESE VIRTVTES CONTINET OMNES
FORCA.
CVM PRIVILEGIO PER DECENNIVM.

In Italia, la nascita di una medicina rivolta ai bisogni di tutta la popolazione si deve far risalire, trecento anni dopo, a due figure fondamentali: Francesco Crispi e Luigi Pagliani. All'indomani della proclamazione dell'Unità d'Italia, il Regno si presentava come un paese povero con gravi conseguenze sulla salute pubblica: una mortalità infantile del 23% al primo anno di vita e un'aspettativa di vita media che non superava i 55 anni. Le principali cause dei decessi erano imputabili a malattie infettive quali malaria, tubercolosi e sifilide. Inoltre, si assisteva periodicamente ad epidemie di vaiolo, tifo, difterite, e talvolta anche di colera.

La malnutrizione era diffusa e, di conseguenza, le malattie da carenza vitaminica come il rachitismo e la pellagra. Francesco Crispi, appena nominato Presidente del Consiglio nel 1887, stabilì di affrontare il drammatico problema sanitario del paese coinvolgendo per la prima volta i medici nel potere decisionale. Istituì nel Ministero dell'Interno la Direzione Generale di Sanità Pubblica, incaricando Luigi Pagliani, titolare della cattedra di Igiene di Torino, di avviare la prima grande riforma sanitaria italiana che costituirà le fondamenta del sistema sanitario pubblico [(3)].
Essa era articolata su tre livelli.
Il primo, rappresentato dalla Direzione Generale di Sanità Pubblica, si poneva quale luogo deputato all'incontro tra potere politico e sapere tecnico-scientifico. Il secondo livello era quello del medico Provinciale, una figura che aveva la responsabilità di compiere personalmente ispezioni, inchieste e controlli per poi riferire direttamente al Ministero dell'Interno. Si trattava di una "cinghia di trasmissione" tra la Direzione generale, la Sede territoriale ed il medico comunale. Quest'ultimo era il *medico condotto*, un dipendente pubblico, stipendiato dall'amministrazione comunale per prestare assistenza gratuita a tutti.
In questo modo, dalla *base* provenivano notizie aggiornate sullo stato di salute del Paese (presenza di focolai epidemici, mortalità nei luoghi di lavoro, malattie da carenze alimentari), e dal *vertice* giungevano le direttive del mondo accademico.
I risultati furono evidenti già nel decennio successivo. Benedetto Croce, considerandoli uno dei fatti memorabili della vita politica e morale della Storia d'Italia, dirà: "*La vigilanza igienica in Italia fece molti passi innanzi, concorrendo alla sparizione o all'attenuazione delle epidemie e degli altri morbi ed all'abbassamento della mortalità*" [(4)].

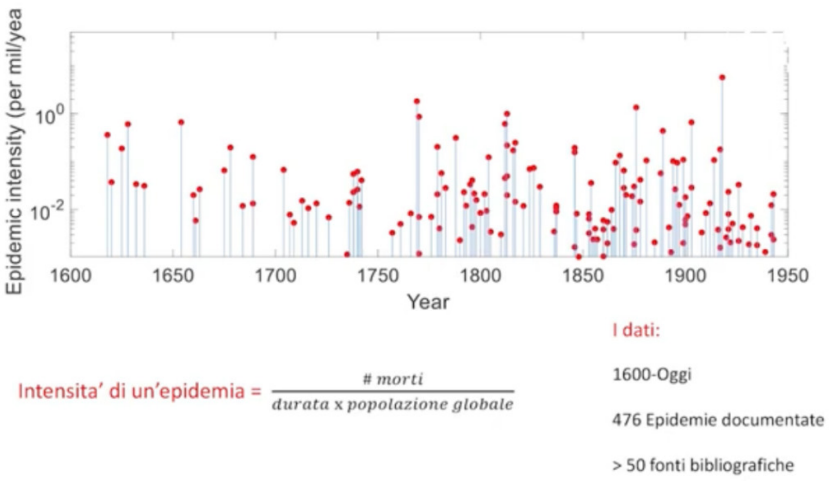
Qualche anno dopo, la tematica dell'intervento socio-sanitario "sul campo" venne testimoniata dalla missione sociale di Angelo Celli, un medico marchigiano, definito "il più insigne degli igienisti" del XIX secolo [(5)].
Nato a Cagli, di modeste condizioni economiche, rimase ben presto orfano. Fu l'Istituto dei Piceni ad aiutarlo con una borsa di studio. Dopo essersi laureato a Roma, si dedicò in particolare alla clinica e alla patologia della malaria fino a diventare professore ordinario di Igiene. Di grande valore fu il personale impegno per la profilassi della malaria, allora estesamente diffusa nell'Agro Romano, e di particolare interesse furono i suoi studi sull'impiego del chinino.
Ma la gratuità del chinino non bastava a rompere lo stato di apatia, di diffidenza e di ignoranza degli indigenti oppressi dalla malattia. Qui si inserisce la tematica del rapporto tra informazione e educazione della popolazione. Angelo Celli e la moglie Anna Fraentzel si impegnarono per l'istituzione e la diffusione delle *scuole rurali* nell'Agro Romano e nella zona delle Paludi Pontine, inaugurando un fondamentale percorso educativo e assistenziale.

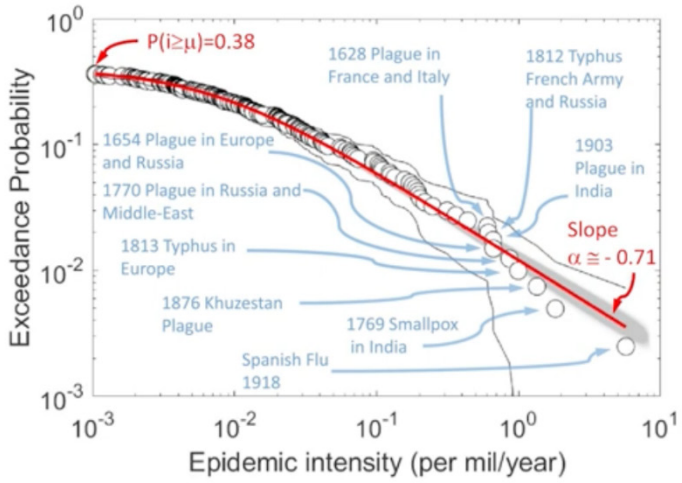
Le tappe dell'evoluzione del sistema sanitario hanno visto nel 1939 l'istituzione dell'assicurazione contro i rischi di malattia e, nel secondo dopoguerra, la diffusione degli enti mutualistici, fino all'inquadramento dei medici ospedalieri nel pubblico impiego ed alla nascita nel 1978 del Sistema Sanitario Nazionale. Nel 1958 veniva istituito il Ministero della Sanità con l'intento di dare piena attuazione al dettato costituzionale che, all'articolo 32, definisce la salute come "…*diritto fondamentale dell'individuo e interesse della comunità*…".
Ed è proprio nella necessità derivante dall'equilibrio tra tutela sanitaria individuale e interesse collettivo che si può innestare l'attuale dibattito sulla volontarietà o obbligatorietà della vaccinazione anti-COVID-19.

Si potrebbe essere portati a pensare che l'attuale pandemia sia stato un evento imprevedibile, ma uno studio coordinato da Marco Marani dell'Università di Padova suggerisce che questi eventi si inscrivono in una "periodica" ricorrenza [(6)].
Esaminando una serie storica di oltre 400 malattie infettive dal 1600 in poi, lo studio classifica le epidemie secondo la loro intensità, cioè il numero di vittime suddiviso per la durata dell'epidemia e la dimensione della popolazione mondiale (**Fig. 2**).

L'intensità, spiegano gli autori, è un indicatore migliore dell'impatto di un'epidemia rispetto al numero assoluto di morti. I risultati di questa analisi dimostrano che pur essendo il numero di epidemie per anno estremamente variabile, la probabilità che si manifesti un'epidemia di elevata intensità ha

una costanza nel tempo. Dall'analisi è emerso che la probabilità di assistere ad una pandemia grave durante il corso della vita è pari al 38%. Quindi, le epidemie sono molto più frequenti di quanto siamo stati abituati a pensare (**Fig. 3**).





Un'unica distribuzione di probabilita' descrive 4 secoli di epidemie

Cosa ci hanno *insegnato* le epidemie del passato? Quali devono essere i livelli di risposta pubblica di una crisi? Come affrontare il problema di un trattamento medico obbligatorio per tutelare al tempo stesso la salute individuale e la sanità pubblica?

Il tema dell'obbligatorietà di una procedura medica sottende una problematica complessa: quella del *potere* del medico sul paziente.

L'esercizio della medicina presuppone il riconoscimento al medico del *potere di curare*.
Nel tempo, tuttavia, questo potere ha cambiato forma ed espressione. Mutuando dalla genetica, si potrebbe dire che questo potere abbia subito una *traslocazione*, ovvero una "ricollocazione" in punti diversi.

Nel modello tradizionale, definito "ippocratico", il medico esercitava sul malato un potere esplicito, senza complessi di colpa, né necessità di certificazioni.
Rodrigo de Castro, medico del 17° secolo, nel suo trattato Medicus politicus edito nel 1614 arrivava ad affermare che "*…come il sovrano governa lo Stato e Dio governa il mondo, il medico governa il corpo umano*" [(7)].
La "buona medicina" doveva solo interrogarsi se le decisioni prese in "scienza e coscienza" fossero giustificate dalle conoscenze mediche e orientate al migliore interesse del malato. Il medico stabiliva la diagnosi, indicava l'opportuna terapia e la prescriveva senza bisogno di informare il malato e senza la necessità di ottenerne il consenso. Obblighi di informazione e di coinvolgimento nelle scelte potevano sussistere nei confronti dei familiari del paziente che rappresentavano i veri interlocutori del medico.

Questo modello, che costituiva il fondamento dell'etica medica, è stato in vigore in Occidente ininterrottamente per venticinque secoli. Non si richiedeva al medico di includere le preferenze del paziente tra gli elementi che determinavano le decisioni. La volontà stessa del paziente era, al limite, irrilevante. La *modernizzazione* della medicina, avvenuta negli ultimi decenni del Ventesimo secolo, ha messo in crisi il modello tradizionale del potere medico. Le radici del cambiamento di paradigma affondano nella rivendicazione di un potere di autodeterminazione da parte dell'individuo sulle decisioni che riguardano il suo corpo.

Passato e presente sono quindi in rotta di collisione. Infatti, il modello forte di responsabilità, che considera il professionista sanitario responsabile per il malato indipendentemente da quello che la legge o

altri vincoli contrattuali di natura giuridica possono obbligarlo a fare, non si coniuga più con la cultura moderna.

Un documento ufficiale del Comitato nazionale per la bioetica – *Informazione e consenso all'atto medico, del 1992* – descrive questa transizione con parole appropriate e pertinenti al tema della responsabilità: «Il consenso informato, che si traduce in una più ampia partecipazione del paziente alle decisioni che lo riguardano, è sempre più richiesto nelle nostre società. Si ritiene tramontata la stagione del paternalismo medico, in cui il sanitario si sentiva, in virtù del mandato a esplicare nell'esercizio della professione, legittimato a ignorare le scelte e le inclinazioni del paziente e a trasgredirle quando fossero in contrasto con le indicazioni cliniche in senso stretto» [(8)]. La transizione si gioca quindi tra il modello sacrale, rafforzato dalla concezione dell'etica medica, e il modello moderno, dove al paziente spetta un ruolo attivo.

In che misura e attraverso quali modalità il modello moderno è entrato nella cultura sanitaria di oggi? Un'analisi delle rapide trasformazioni in corso è fornita *dalla sintesi dei 50 Rapporti* del CENSIS (*CENtro Studi Investimenti Sociali*) dal 1967 al 2016, sui comportamenti e i valori dei pazienti italiani, analizzati per decadi [(9)].

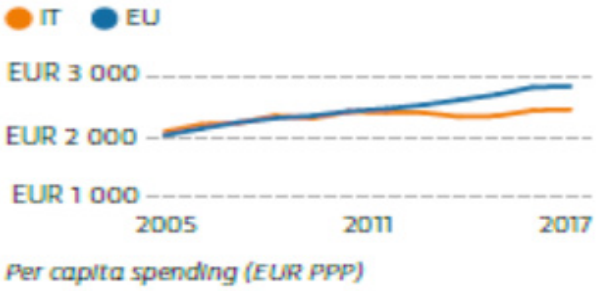
Gli anni '60 sono stati caratterizzati da un'atmosfera di benessere crescente. Decollava la domanda di tutela della salute e la vaccinazione si affermava come fondamentale strategia di prevenzione. Negli anni '70 il Paese ha conosciuto una crisi economica e sociale che si è rivelata comunque vitale. Nasce il Sistema Sanitario Nazionale e la prevenzione di massa si rende evidente attraverso le vaccinazioni. Sul finire degli anni '80 si inizia a distinguere un duplice atteggiamento nei confronti della salute: di fronte alla malattia grave e ad alto rischio di morte e di cronicità, l'apparato sanitario viene accettato come struttura a cui affidarsi con fiducia.
Al di fuori di questo ambito, la domanda di salute assume connotati differenti con la richiesta di promozione del benessere psicofisico uniti a comportamenti di autotutela e, talvolta, di sfida e contrattazione con il medico. La rivisitazione della domanda di salute che è andata prendendo forma nel decennio successivo ha evidenziato la crescita di atteggiamenti sostanzialmente ambigui. I pazienti appaiono sempre più informati e tendono a negoziare spazi di autogestione per la propria salute.
Di fronte al medico prevalgono atteggiamenti più pragmatici e disincantati, con la progressiva trasformazione della relazione medico-paziente verso il modello della "modernità", con il superamento della subalternità, l'assunzione di un ruolo attivo verso la propria salute e la richiesta di partecipare alle scelte che lo riguardano.

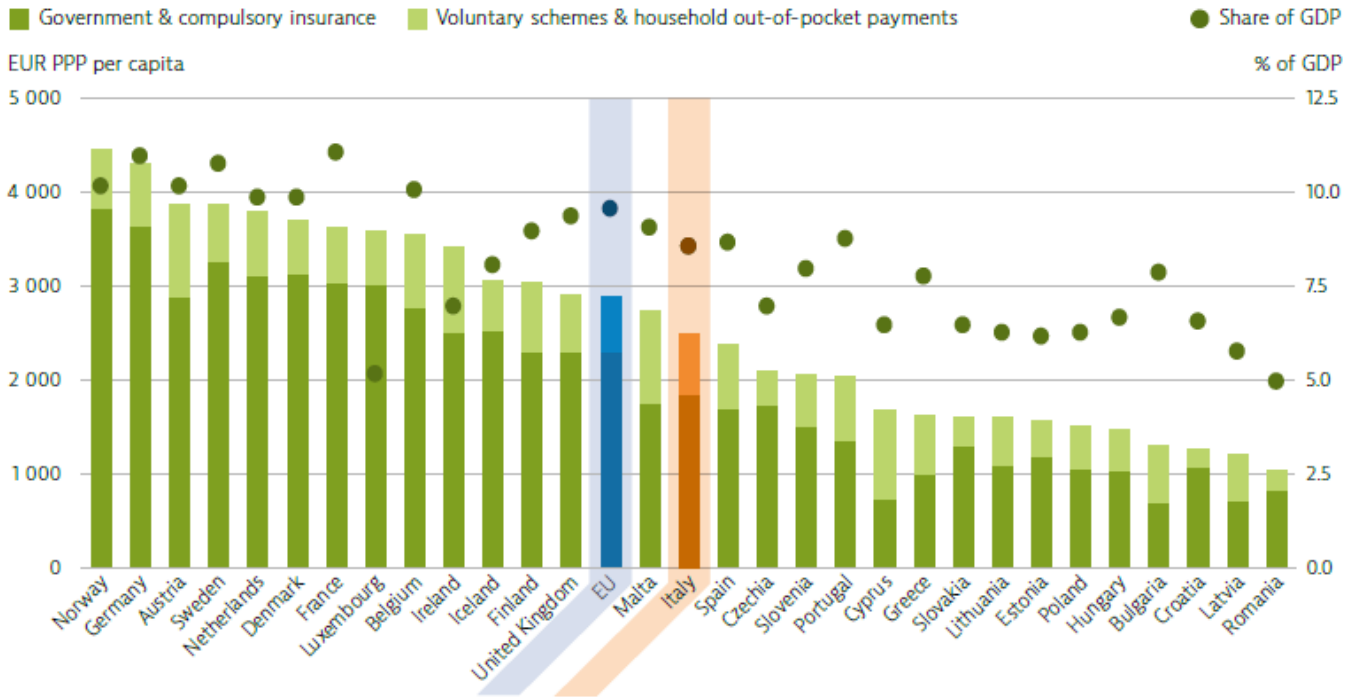
Infine, gli anni dal 2009 al 2016 sono caratterizzati dall'inizio della fase critica che viviamo tuttora.
Con l'erosione del ceto medio aumenta la diseguaglianza dei redditi e dei consumi.
I tagli alla spesa sanitaria cominciano ad avere effetti socialmente regressivi penalizzando le famiglie con maggiori e più complessi bisogni sanitari.
La cultura della vaccinazione entra in crisi, calano le coperture ed aumenta la quota di chi ha dubbi. Pertanto, la dimensione della obbligatorietà risulta ampiamente ridimensionata e la scelta individuale assume un peso crescente.

Già a partire dal 2010 si registra un lieve calo, pur nella variabilità tra le diverse vaccinazioni, mentre nel 2014 la soglia minima di copertura al 95% in grado di assicurare "l'immunità di gregge" non viene più raggiunta per la maggior parte delle vaccinazioni dell'età pediatrica.
Un andamento in negativo si rileva anche rispetto alle vaccinazioni antiinfluenzali. L'accesso diretto all'informazione sanitaria, in particolare attraverso le infinite potenzialità della rete, rappresenta uno degli elementi con ripercussioni più dirompenti sui nuovi atteggiamenti culturali nei confronti della vaccinazione: oltre il 40% dei genitori ammette di aver rintracciato nei social network informazioni che attribuiscono alla vaccinazione un valore negativo.

Ma qual è la situazione sanitaria italiana nel contesto europeo? Può essere utile esaminare i dati più recenti della Commissione europea [(10)].
Un indicatore positivo è rappresentato da una maggiore aspettativa di vita alla nascita, superiore di tre anni nella media europea, che ci pone al secondo posto tra tutti i paesi dell'Unione Europea.

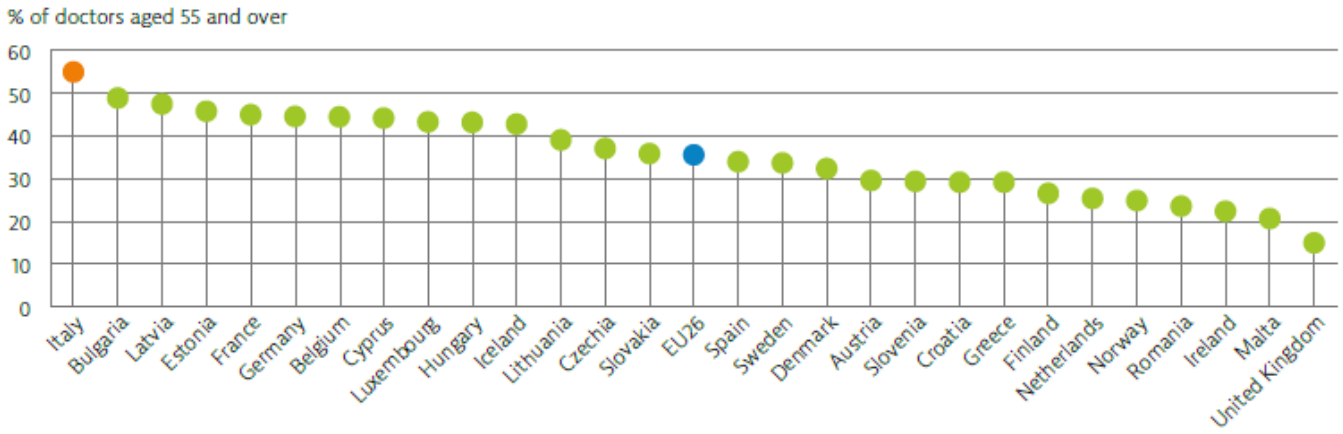
Questi risultati sono stati ottenuti nonostante una riduzione della spesa pubblica sanitaria che si è discostata sensibilmente dalla media europea, a partire dal 2010 (**Fig. 4**). Questa riduzione ci pone alle ultime posizioni rispetto alle nazioni dell'Europa nord-occidentale (**Fig. 5**).





Source: OECD Health Statistics 2019 (data refer to 2017).

La riduzione della spesa ha determinato una sensibile riduzione delle assunzioni dei medici, testimoniata dall'attuale elevata età media, la più alta in Europa. Infatti, più della metà dei medici ha superato i 55 anni di età e, entro dieci anni, andrà in pensione (**Fig. 6**).



Source: OECD Health Statistics and Eurostat Database (data refer to 2017).

In questo contesto si innesta il tema della pandemia da Coronavirus che ha rappresentato un aspetto inedito: quello dell'emergenza sanitaria.

Inizialmente, quando non sia chiara la gravità della situazione, il comportamento della popolazione può essere caratterizzato da indifferenza o apatia.
Ma quando compare la consapevolezza del pericolo, allora si deve inserire l'intervento di un'informazione pubblica autorevole, perché si instauri una preoccupazione "costruttiva", evitando un vuoto comunicativo che, inevitabilmente, viene colmato da una moltitudine di voci che disorienta la popolazione.
L'insufficiente comprensione della situazione, in presenza di un aggravamento della crisi, può condurre a due condizioni entrambe pericolose: il panico o la negazione. Si potrebbe obiettare che non è facile comunicare qualcosa che non si conosce. Proprio per questo la comunicazione del rischio non si improvvisa: è un flusso continuo che prepara il terreno nei tempi ordinari, per essere pronti in quelli straordinari.

E' importante saper estrapolare, dalla storia antica e da quella più recente, idee e pratiche che possano costituire stimoli per far fronte ai problemi sanitari che l'umanità è chiamata periodicamente ad affrontare.
Le esperienze del passato ci hanno dimostrano il ruolo centrale della Sanità Pubblica nel predisporre le strutture, nel definire i ruoli, e nell'identificare un organo con funzioni di coordinamento delle attività: nominando un solo portavoce che si occupi della comunicazione e informando in modo trasparente e tempestivo secondo le evidenze del momento.

L'emergenza in questa epidemia da Coronavirus ha messo alla prova il rapporto medico-paziente che viveva da tempo una crisi latente, esasperandone alcuni aspetti conflittuali.

La speranza è cha da questa crisi possa nascere un nuovo rapporto, ispirato alla fiducia ed alla collaborazione, senza paternalismi né sterili contrapposizioni, nel rispetto dei principi del metodo scientifico.

BIBLIOGRAFIA

1. Mary Douglas. Purity and Danger: An Analysis of Concepts of Pollution and Taboo. Routledge & Kegan Paul, 1966 (trad. it. Il Mulino, 1975).

2. Giovan Filippo Ingrassia, Luigi Ingaliso. Informatione del pestifero et contagioso morbo. Franco Angeli Edizioni, 2005.

3. Consiglio Superiore di Sanità. Relazione al Consiglio superiore di sanità intorno allo ordinamento della Direzione della sanità pubblica ed agli atti da essa compiuti dal 1° luglio 1887 al 31 dicembre 1889 letta in seduta del 18 gennaio 1890 dal direttore prof. Luigi Pagliani. Roma, Stabilimento tipografico italiano, 1890.

4. Benedetto Croce. Storia d'Italia dal 1871 al 1915. Adelphi. 1991.

5. Luzi G. Non dimentichiamo Angelo Celli: scienziato contro la malaria e uomo contro la povertà. IJPDTM 2021; Vol. 4 N°1: 8-13.

6. Marani M, Katul GG, Pan WK, Parolari AJ. Intensity and frequency of extreme novel epidemics. Proc Natl Acad Sci U S A 2021 Aug 31; 118 (35).

7. Rodrigo de Castro. Medicus-politicus, sive de officiis medico-politicis tractatus, quatuor distinctus libris: in quibus non solum bonorum medicorum mores ac virtutes exprimuntur, malorum vero fraudes et imposturae deteguntur. Hamburg, ex Bibliopolio Frobeniano, 1614.

8. Comitato Nazionale per la Bioetica. Informazione e consenso all'atto medico. Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per l'informazione e l'editoria. Roma, 20 giugno 1992.

9. Censis. Gli italiani e la salute. La storia e le prospettive di una trasformazione antropologica attraverso il racconto dei 50 Rapporti Censis 1967-2016. Roma, 24 novembre 2016.

10. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2019), Italy: Country Health Profile 2019, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels.

Massimo Ciccozzi

DAL PIPISTRELLO ALL' UOMO PASSANDO PER UN "PANGOLINO" O UN LABORATORIO?

Il coronavirus nasce in Cina, ma in natura o in laboratorio? Come avviene il salto di specie dal pipistrello all'uomo? Come si trasforma il virus mentre la pandemia corre tra i continenti? Cosa ancora ci è ignoto? Come avviene l'adattamento all'uomo? II virus subisce delle mutazioni come le mutazioni influenzano l'evoluzione del virus e della malattia?
Il coronavirus Sars-Cov-2 è sicuramente una zoonosi, cioè una malattia che passa da un animale infetto, definito "serbatoio" all'uomo.

Il coronavirus Sars-CoV-2 ha origine sicuramente da una zoonosi, cioè la trasmissione di malattie da un animale infetto, definito "serbatoio", all'uomo. Quando e come dalla zoonosi si sia passati all'epidemia, cioè alla trasmissione del morbo non più dall'animale all'uomo (come avviene per l'influenza aviaria) ma dall'uomo all'uomo (come per Ebola), è oggetto degli studi filogenetici.
Si sa che succede, perché è già successo e perché se ne rinvengono le tracce. Nel caso del Covid-19 pare, come è noto, che l'epidemia abbia avuto origine nel mercato del pesce di Wuhan, dove si macellano, si vendono e si consumano animali crudi e cotti, come il pipistrello. Non si ha la certezza assoluta che il transito sia avvenuto proprio lì, ma vi è più di un indizio.

Da anni si sa che il paramixovirus Nipah è stato trasmesso all'uomo dal pipistrello della frutta, come peraltro il virus Hendra. Tuttavia, fino alla fine del 2019 non si sapeva ancora nulla del nuovo coronavirus. Il 30 dicembre 2019, la Commissione sanitaria municipale di Wuhan notificava un «*Avviso urgente sul trattamento della polmonite con cause sconosciute*».
Il 31 dicembre 2019 è diventata così la data convenzionale per l'inizio della pandemia virale nell'Hubei.

In quel momento, si rientrava ancora nella "normale" zoonosi e furono adottate contromisure classiche: isolamento, osservazione medica dei contatti più stretti degli infetti, indagine igienico-sanitaria. Sono bastati pochi giorni per comprendere che la situazione era fuori controllo e far scattare il cordone sanitario.

La sfortunata coincidenza del Capodanno cinese, che comporta il rientro in patria di milioni di cittadini e il loro successivo ritorno in Occidente, ha messo le ali all'infezione. Un altro fattore è stata la pesante sottovalutazione del problema da parte del regime di Pechino, probabilmente preoccupato come tutti i governi di non paralizzare trasporti e spostamenti, e così l'economia globale. Il resto, comunque, è cronaca.

I primi focolai in Italia si sono verificati dal 20 febbraio. Esattamente un mese dopo la decisione del presidente cinese *Xi Jinping* di lanciare pubblicamente l'allarme su una possibile epidemia e di blindare Wuhan. Quindi, solo un mese dopo che il mondo aveva riconosciuto di non trovarsi di fronte a una "semplice" zoonosi. Ben un mese dopo l'inizio della diffusione globale del Covid-19. Attenzione dalle analisi filogenetiche comunque si puo azzardare che il virus a Gennaio era già presente in Italia ma non era stato rilevato.

Perché una zoonosi si trasformi in un'epidemia umana non basta che esista un serbatoio di infezione. Serve una mutazione genetica. Finora, le zoonosi che hanno dato adito a epidemie virali nella specie umana hanno quasi sempre avuto origine dal contatto tra l'uomo e un animale che vive allo stato selvatico. L'incontro tra le due specie, di solito, avviene quando si caccia e si macella l'animale, o quando ci si gioca (influenza aviaria).

Nel 2014, un'équipe di ricercatori tedeschi perlustrò l'Africa occidentale per capire quale fosse l'origine della nuova epidemia di Ebola [(1)].
Scoperto nel 1976 in Zaire, il virus Ebov è stato responsabile di diversi focolai nell'Africa centrale. Prima del Covid-19 era sinonimo di virus da fine del mondo. Per un certo periodo, la comunità scientifica è rimasta convinta che si trattasse di un caso di zoonosi.

L'équipe di cui parliamo scoprì poi che il paziente zero, un bambino di due anni, viveva a Meliandou, un villaggio di trentuno case nella Repubblica di Guinea, e che vicino al villaggio c'era un grande albero cavo, popolato da pipistrelli puzzolenti con una lunga coda. «*Abbiamo trovato un grande ceppo d'albero*» si legge nello studio finale «*vicino a un sentiero che porta a un piccolo fiume utilizzato dalle donne per lavarsi. Gli abitanti del villaggio hanno riferito che i bambini giocavano spesso in questo albero cavo. Quando siamo arrivati, l'albero era per lo più bruciato. Gli abitanti del villaggio hanno riferito che una volta che l'albero ha preso fuoco, è iniziata una "pioggia di pipistrelli" e un gran numero di questi è stato raccolto per il consumo.*»

Gli studiosi si erano concentrati non a caso sui pipistrelli. Dal 1978, questo tipo di chirotteri era suggerito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come fonte per i primi focolai del virus Ebov in Sudan. Le ricerche questa volta diedero l'esito sperato: «*I nostri risultati confermano l'idea che i pipistrelli siano stati all'origine dell'attuale epidemia*» si legge nel rapporto finale, nel quale viene ipotizzato che famiglie diverse di chirotteri potessero essere state coinvolte, insieme ad altri animali selvatici, nell'origine delle cinque differenti specie di virus Ebola.

Negli anni successivi, la filogenesi e l'epidemiologia molecolare hanno permesso di dimostrare che molti coronavirus che infettano l'uomo hanno origine dai pipistrelli e talvolta sono trasmesse all'uomo tramite ospiti intermedi, come il cammello per la Mers. In poco meno di vent'anni, in tre casi – Sars, Mers e Covid-19 – c'è stato un salto di specie: partendo dai chirotteri si è creato un virus umano.

Esistono ragioni genetiche per cui tutto questo può ripetersi tante volte, alle più diverse latitudini.
Il pipistrello possiede un'immunità innata di cui sappiamo molto poco e che probabilmente lo aiuta a mantenersi longevo. Alcuni esperti ritengono che sia collegata con il suo modo di volare. Sicuramente non rappresenta una caratteristica secondaria e intercetta il profilo genetico dei virus che albergano in que- sta specie animale da tempo immemorabile.

Già nel 2013, era stata prospettata «*la possibilità che i coronavirus abbiano infettato i chirotteri e gli uccelli decine di milioni di anni fa o forse dalla loro divergenza nel periodo carbonifero, oltre 300 milioni di anni fa*» [(2)].
Gli scienziati ipotizzano una relazione coevolutiva tra i coronavirus e i pipistrelli che avrebbe permesso ai chirotteri di sviluppare strategie di coesistenza con i coronavirus e viceversa. Gli studi sulla Sars-CoV-2 hanno aggiunto un tassello importante al puzzle, dimostrando, sulla base delle sequenze genomiche, che un salto di specie del tutto naturale ha portato il virus del pipistrello Rhinolophus sinicus a modificare il proprio Rna e a parassitare l'homo sapiens sapiens. Questo processo si chiama spillover [(3)].

Il pipistrello non è una vecchia conoscenza solo per i tedeschi che studiano Ebola. Non appena esplose l'epidemia di Wuhan, i cinesi iniziarono a lavorare sul chirottero. Non senza ricavarne delle soddisfazioni: «*L'albero filogenetico basato su genomi interi ha mostrato che la Sars-CoV-2 è più strettamente correlata al coronavirus bat-SL-CoVZC21 e bat- SL-CoVZC45, che condividono l'omologia della sequenza per circa l'89%. Ulteriori analisi filogenetiche hanno ipotiz- zato che la Sars-CoV-2 è un prodotto della ricombinazione con il pipistrello*» [(4)].

Per decretare lo *spillover* mancava solo la "fotografia" della mutazione genetica. A scattarla siamo stati noi al Campus Bio- Medico di Roma, il quale, attraverso l'analisi evolutiva mo- lecolare, abbiamo individuato la mutazione della Spike e quella del nucleocapside, che oggi consentono di ricondurre l'origine della pandemia a un «*coronavirus simile alla Sars dei pipistrelli che circola nella famiglia dei rinolofidi*» [(5)].

Si è arrivati addirittura a calcolare il momento esatto del salto di specie, intorno al 25 novembre 2019.

Questa è la data più probabile (95%), ma ve ne sono anche altre due, il 28 settembre e il 21 dicembre cioe quello che si dice in gergo, il nostro intervallo di confidenza.
Non è tutto. Da quel lavoro è emersa l'ipotesi di «un modello ricorrente di epidemie periodiche dovute al Betacoronavirus» e il nostro gruppo ha segnalato «*l'urgente necessità di sviluppare strategie di sorveglianza molecolare del Betacoronavirus effective tra gli animali e il Rinolophus della famiglia dei pipistrelli*».
Un approccio "*One Health*", sorveglianz<a animale ed umana contemporaneamente. Infatti, osservano gli studiosi, R0 «*può crescere se l'epidemia non viene controllata applicando strategie di quarantena e di isolamento* [(6)]». La loro analisi collima con quella cinese, che accredita l'origine naturale dello *spillover* [(7)] [(8)].

A un certo punto della crisi globale, Trump twitta che siamo davanti a un «*virus cinese*» e imputa a Pechino di essersi la- sciata sfuggire il nuovo flagello da un laboratorio di Wuhan, intenzionalmente o meno. L'Europa ci mette il carico da novanta, accusando la Cina di aver imposto la censura per non rendere nota l'origine del virus. Eppure, questo coronavirus non è figlio della provetta. A chiarirlo, su «*Nature Medicine*», sono gli stessi scienziati americani il 17 marzo. Le analisi computazionali dimostrano che «il legame ad alta affinità della proteina del picco Sars-CoV-2 all'ACE2 umano è molto probabilmente il risultato della selezione naturale su un ACE2 umano o simil umano che permette di ottenere un'altra soluzione di legame ottimale. Questa è una forte evidenza del fatto che la Sars-CoV-2 non è il prodotto di una manipolazione internazionale, anche se poi ogni tanto si rimette in discussione il possibile incidente di laboratorio ma che per ora non e stato mai scientificamente dimostrato» [(9)].

Torna la strana coppia Spike-ACE2. Secondo gli esperti statunitensi, ciò che scagiona i cinesi è che il dominio vincolante della Spike, che si attacca al recettore ACE2, « *è ottimizzato per questo legame con l'ACE2 umano con una soluzione efficiente diversa da quelle precedentemente previste. Inoltre, se fosse stata effettuata una manipolazione genetica, probabilmente sarebbe stato utilizzato uno dei diversi sistemi di reverse-genetic disponibili per i Betacoronavirus. Tutta via, i dati genetici mostrano inconfutabilmente che la Sars- CoV-2 non deriva da nessuna spina dorsale virale utilizzata in precedenza. Proponiamo invece due scenari che possono spiegare plausibilmente l'origine della Sars-CoV-2: la selezione naturale in un ospite animale prima del trasferimento zoonotico; e la selezione naturale nell'uomo dopo il trasferimento zoonotico*».

Le due ipotesi hanno declinazioni sensibilmente differenti. Infatti «*se la Sars-CoV-2 si è preadattata in un'altra specie animale, allora c'è il rischio di futuri eventi di riemergenza. Al contrario, se il processo di adattamento si è verifi- cato nell'uomo, allora anche se si verificano ripetuti trasfe- rimenti zoonotici, è improbabile che essi decollino senza la stessa serie di mutazioni*». Sull'argomento si applicano su- bito gli italiani, che prendono in esame i coronavirus artificiali conosciuti e giungono alla conclusione che «*differiscono troppo dalla Sars-CoV-2 per ipotizzarne un'origine artificiale. Al contrario, i nostri dati supportano l'origine naturale del virus, probabilmente derivato dai pipistrelli e probabilmente trasferito ai pangolini, prima di diffondersi all'uomo*» [(10)].

Non ci sono certezze né riguardo al ruolo del pangolino né a quello dello zibetto. Invece, già una ricerca cinese nel 2015 aveva riscontrato nei pipistrelli a ferro di cavallo (rinolofidi) alcuni ceppi virali imparentati con la prima Sars e con la Mers [(11)].

Già allora era emerso chiaramente un legame a livello di proteina Spike: «*Sono in grado di utilizzare lo stesso recettore per l'ingresso delle cellule*» dicevano i cinesi. Scoperta non da poco, direte.
Nel momento stesso in cui dimostra il talento scientifico dei ricercatori, però, questo studio svela anche la pesante sottovalutazione del problema da parte delle istituzioni cinesi.

Con quattro anni d'anticipo, i virologi ammonivano le autorità sul ruolo dei chirotteri e degli altri animali selvatici in questo genere di epidemie, e mal- grado ciò i pipistrelli continuavano a essere macellati e con- sumati sulla pubblica piazza. Si legge nel rapporto del 2015: «*I primi casi di Sars nel 2002-2003 e tutti e quattro i casi nel 2003-2004 hanno avuto una storia di contatto con gli ani- mali attraverso il commercio di animali nei wet market o nei ristoranti*

dove si tenevano animali vivi nella provincia del Guangdong».
Non c'è provetta e non c'è complotto, ma c'è disattenzione al dato scientifico.
Lo conferma implicitamente l'Accademia cinese delle Scienze, raccontando in piena crisi che gli studi sui corona-virus originati dai pipistrelli sono iniziati solo dieci anni fa, ma la comunità scientifica ha già imparato molte cose.

Ad esempio che «*diverse specie di pipistrelli rinolofidi in Cina sono portatori di coronavirus geneticamente diversi, alcuni dei quali sono antenati diretti della Sars-CoV e quindi hanno il potenziale di causare una trasmissione diretta tra le specie e all'uomo*»; che «*sono probabili serbatoi naturali di Mers-CoV o di un ancestrale virus analogo*»; che dai pipistrelli il virus della Mers è saltato sui cammelli, poi «*si è evoluto e si è adattato con l'accumulo di mutazioni nei cammelli e poi è stato trasmesso all'uomo molto recentemente*».

Ma soprattutto, e queste cose le scrivevano quattro anni prima della pandemia, «*ci sono voluti quasi dieci anni dalla prima scoperta di SL-CoV nei pipistrelli all'isolamento finale del virus ancestrale Sars-CoV dai pipistrelli, quindi la sorveglianza continua è vitale per scoprire l'origine di Mers-CoV, e i pipistrelli dovrebbero essere certamente una priorità della ricerca.*
Inoltre, poiché la Spike e il recettore dell'ospite sono fattori chiave della trasmissione interspecie dei coronavirus, la caratterizzazione del recettore e dei principali siti di legame della proteina Spike sarà importante nella stima del tropismo dell'ospite dei coronavirus dei pipistrelli e nella previsione del rischio di ricaduta» [(12)].

BIBLIOGRAFIA

1. A. M. Saéz, S. Weiss, K. Nowak, V. Lapeyre, F. Zimmermann, A. Düx, H. S. Kühl, M. Kaba, S, Regnaut E Altri, Indagare sull'origine zoonotica dell'epidemia di Ebola in Africa occidentale, in «EMBO Molecular Medicine» 2015.

2. Joel O. Wertheim, Daniel K.W. Chu, Joseph S. M. Peiris, Sergei L. Ko- Sakovsky Pond, Leo L. M. Poon, L'antica origine del coronavirus, in «Journal of Virology» 2013.

3. David Quammen, Spillover, Adelphi, Milano 2012.

4. YongShi Yang, guogang Xu, JinlYu Sun, FuJun peng, RunSheng Wang,

5. Christopher Chang, I coronavirus mortali: la pandemia di Sars del 2003 e la nuova epidemia di coronavirus del 2020 in Cina, in «Journal of Autoimmunity» 2020.

6. D. Benvenuto, M. Giovanetti, M. Salemi, M. Prosperi, C. De Flora, L. C. J. Alcantara, S. Angeletti, M. Ciccozzi, La diffusione globale del 2019-nCoV: un'analisi evolutiva molecolare, in «Pathogens and Global Health» 2020.

7. Domenico Benvenuto, Marta Giovanetti, Alessandra Ciccozzi, Silvia Spoto, Silvia Angeletti, Massimo Ciccozzi, La nuova epidemia di coronavirus del 2019: la prova dell'evoluzione del virus, in «Journal of Medical Virology» 2020.

8. H. Zhou, X. Chen, T. Hu, J. Li, H. Song, Y. Liu, P. Wang, D. Liu, J. Yang, E. C. Holmes, A. C. Hughes, Y. Bi, W. Shi, Un nuovo coronavirus del pipistrello rivela inserzioni naturali nel sito di scissione S1/S2 della proteina Spike e una possibile origine ricombinante dell'HCoV-19, in «Current Biology» 2020.

9. Kristian G. Andersen, Andrew Rambaut, W. Ian Lipkin, Edward C. Hol- Mes, Robert F. Garry, La vicina origine della Sars-CoV-2, in «Nature Medicine» 2020..

10. T. Dallavilla, M. Bertelli, A. Morresi, V. Bushati, L. Stuppia, T. Beccari, P. Chiurazzi, G. Marceddu, Un nuovo coronavirus associato alla malattia respiratoria umana in Cina, in «European Review for Medical and Pharmacological Sciences» 2020.

11. B. hu, X. ge, lin-Fa Wang, z. Shi, Origine del coronavirus umano nei pipi- strelli, in «Virology Journal» 2015.

12. Xintian Xu, ping chen, JingFang Wang, Jiannan Feng, hui zhou, Xuan li, Wu zhong, pei hao, Evoluzione del nuovo coronavirus dal focolaio di Wuhan in corso e modellazione della sua proteina di picco per il rischio di trasmissione umana, in «Science China Life Sciences» 2020.

Mario Pezzella

SARS-CoV-2 : ANATOMIA DI UN VIRUS

I coronavirus (CoV) sono una famiglia molto diversificata di virus che infettano gli esseri umani, altri mammiferi e specie aviarie. Attualmente sono stati identificati sette coronavirus che infettano l'uomo, tra i quali SARS-CoV-2 mostra la più alta somiglianza nella sequenza del genoma con il SARS-CoV emerso nel 2002-2003. La sindrome respiratoria acuta grave coronavirus-2 è dovuta al virus (SARS CoV-2) segnalato il 31 dicembre 2019. Successivamente, iI 30 gennaio, l'OMS ha dichiarato il nuovo focolaio di coronavirus un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale.
L'11 febbraio, il Comitato internazionale sulla tassonomia dei virus ha chiamato il nuovo coronavirus "*SARS-CoV-2*".

Tassonomicamente, SARS CoV-2 appartiene alla famiglia *Coronaviridae* dell'ordine *Nidovirales*, che è divisa in quattro generi sulla base delle proprietà genetiche e sierologiche, Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus. Il genere Betacoronavirus include SARS-CoV-2 e anche altri coronavirus patogeni trasmessi attraverso la trasmissione zoonotica come il coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV) e il coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente. Mentre MERS-CoV è un membro del sottogenere Merbecovirus, le analisi filogenetiche hanno indicato che SARS-CoV-2 si raggruppa con SARS-CoV nel sottogenere Sarbecovirus. Il genoma SARS-CoV-2 condivide circa l'82% dell'identità del genoma con SARS-CoV e ≈50% dell'identità del genoma con MERS-CoV, supportando l'idea di meccanismi virali comuni.

Il virus SARS-CoV-2, di forma di una sfera di diametro intorno a 0,125 µm la cui membrana esterna, il pericapside, è costituita da una componente lipidica, una proteica formata da tre glicoproteine strutturali che sporgono sulla superficie, la proteina Spike (S), la proteina dell'involucro(E), la proteina di membrana (M) ed una componente polisaccaridica. Il pericapside ha la funzone di mascherare gli antigeni delle proteine capsidiche dalle difese dell'ospite e favorire l'entrata del virus nella cellula bersaglio. La struttura chimica della proteina Spike risulta costituita in aggregati di tre molecole uguali associate in omotrimeri formando una specie di corona, il cui aspetto ricorda la corona solare per la presenza di estroflessioni a forma di petalo che sporgono dall'involucro glicoproteico.
Negli anni 90' erano noti 2 sierotipi umani, classificati 229E e OC43 antigenicamente distinti, ambedue conosciuti come responsabili del comune raffreddore invernale ma indistinguibili l'uno dall'altro per la similarità dei sintomi clinici. Tuttavia, le manifestazioni della gola irritata sono associate più comunemente con il sierotipo HCoV-OC43 che con il sierotipo HCoV-229E che causa le maggiori dimensioni d'infiammazione nasale [(1)].

Il virione SARS-CoV-2 con un genoma virale a RNA a singolo filamento di senso positivo(+), dotato di envelope formato da fosfolipidi e glicoproteine, è un polimero lineare di unità ribonucleotidiche unite da legami fosfodiestere 5'->3' identico all'mRNA virale di dimensioni 29,9 kb, tra i più grandi genomi virali a RNA (+) attualmente conosciuti. Il genoma virale, costituito da 29881 basi azotate che codifica per 9860 amminoacidi si suddivide in geni per proteine strutturali, proteine non strutturali e proteine accessorie.
Le informazioni genetiche del SARS-CoV-2 sono contenute nel singolo filamento di RNA (+) che funziona come RNA messaggero capace di sintetizzare proteine virali. Il genoma virale è incapsulato dal nucleo capside che lo protegge dall'idrolisi enzimatica da parte delle nucleasi della cellula ospite mentre le proteine di membrana e dell'involucro ne assicurano l'incorporazione nella

particella virale durante il processo di assemblaggio. Il capside possiede siti di legame che consentono al virus di legarsi a recettori specifici sulla cellula ospite.

All'estremità 5' sono presenti due cornici aperte di lettura (Open Reading Frames) ORF1a e ORF1b che vengono tradotte in due poliproteine, codificate dai geni virali replicasi, 1a e 1ab, chiamate rispettivamente pp1a (proteina precursore 1a) e pp1ab (proteina precursore 1b) che risultano da un frameshift ribosomiale dovuto alla breve sovrapposizione di ORF1a e ORF1b, ad opera di due proteasi, una simile alla papaina (PLpro) e l'altra proteasi chimotripsina-simile (3C-simile) tagliano le due poliproteine precursore 1a e 1b. Il genoma codifica in 5' per 16 proteine non strutturali (nsp1-nsp16). Gli ORF che codificano per quattro proteine strutturali quali la proteina Spike (S), la glicoproteine di membrana (M), la proteina del Nucleocapside (N) e la proteina di membrana necessaria per l'assemblaggio E e gli ORF intervallati che codificano per le nove proteine accessorie Orf3a, Orf3b, Orf6, Orf7a, Orf7b, Orf8, Orf9b, ORF9c e Orf10 vengono trascritte dall'estremità 3'.
Questi sono insiemi altamente variabili di proteine ritenute attive nel contribuire a modulare le risposte dell'ospite all'infezione e determinanti della patogenicità virale. Nel loro insieme le proteine codificate dal SARS–CoV-2 sono 29.

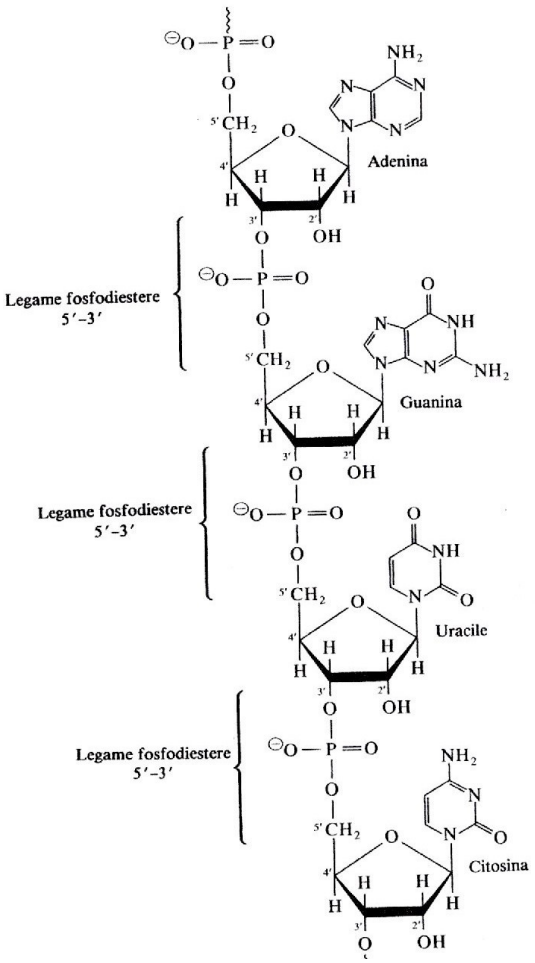
DIAGNOSI

La pietra miliare nei test diagnostici è costituita da saggi basati sulla RT-PCR (*Polymerase Chain Reaction*) che permettono di rilevare la presenza dell'RNA del virus SARS-CoV-2 nei tamponi nasali e faringe. La diagnosi molecolare va eseguita da personale specializzato presso i laboratori di riferimento regionali e laboratori aggiuntivi individuati dalle regioni secondo le modalità concordate con il Laboratorio di Riferimento Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità e le procedure da ultimo riportate nella circolare n. 9774 del 20 marzo 2020, e richiede un tempo variabile da 1 a circa 4 ore , a seconda della tecnologia utilizzata.
Il rilevamento del SARS-CoV-2 tramite **tampone** rinofaringeo o tramite la saliva sembra offrire una migliore sensibilità e permette di rivelare positività che non sempre vengono identificate col solo tampone.

Test sierologici. L'individuazione degli **anticorpi** presenti nel siero è di estrema importanza, sia per la diagnosi individuale sia per gli studi epidemiologici. Sono stati sviluppati numerosi kits diagnostici per rivelare la presenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 sia da istituzioni accademiche sia da aziende di biotecnologia.

Gli anticorpi monoclonali diretti contro i componenti del virus SARS-CoV-2, in particolare contro la proteina Spike, rappresentano un approccio molto interessante che richiede di procedere a rigorose valutazioni cliniche dell'efficacia e delle possibili controindicazioni.

Nella **FIG 1** è rappresentata la struttura chimica covalente di una tipica catena polinucleotidica di RNA.
Ogni nucleotide è costituito da tre componenti: lo zucchero ribosio a 5 atomi di carbonio, una delle quattro basi azotate (due purine adenina, guanina e due pirimidine citosina e uracile) ed il gruppo fosfato. Solo poche molecole di RNA hanno un duplice filamento.



Il gruppo fosfato è legato alla posizione 3' del ribosio e alla posizione 5' del ribosio successivo. Il gruppo funzionale ossidrile -OH sul carbonio 2 del ribosio, assente nello zucchero presente nella doppia elica del DNA, è chimicamente reattivo e capace di promuovere reazioni chimiche. Il filamento di RNA è singolo anche se è possibile un appaiamento tra adenina e uracile e guanina e citosina. Questo appaiamento può produrre strutture secondarie in forma di "forcine" e "anse" che influiscono nel riconoscimento tra proteine e RNA [(2)].

PROTEINE VIRALI

Per sviluppare adeguati strumenti terapeutici, è essenziale esaminare e confrontare tutte proteine espresse. Attualmente lo studio delle proteine virali si basa su previsioni computazionali e sull'omologia con altri coronavirus. A causa della varietà delle proteine virali, e soprattutto per per quanto riguarda le proteine accessorie, è fondamentale caratterizzare la gamma specifica di proteine.

Dopo la replicazione virale, in alcuni pazienti i livelli di citochine possono continuare ad aumentare, portando a gravi danni ai tessuti e a sindrome da rilascio di citochine. Pertanto, gli Ab terapeutici che inibiscono le attività biologiche delle citochine possono alleviare gli effetti dannosi della risposta immunitaria dell'ospite sovrastimolata e servire come trattamenti sanitari.

• PROTEINE STRUTTURALI

— PROTEINA SPIKE

La proteina Spike (S), glicoproteina transmembrana composta da 1273 amminoacidi, omotrimerica, sporgente dalla superficie virale, costituisce il fattore chiave per l'attaccamento del virus alle cellule ospiti bersaglio.
Un decisivo contributo alla conoscenza della struttura della proteina S è stato dato dalla criomicroscopia elettronica in cui le singole molecole per irradiazione con elettroni forniscono l'immagine della densità elettronica che mediante l'uso di particolare grafica computerizzata rende possibile ricostruire la struttura della proteina.
La proteina Spike composta da due regioni distinte, le subunità S1 e S2 è il fattore chiave per l'attaccamento del virus alle cellule bersaglio.
Il riarrangiamento strutturale si verifica quando il dominio di legame del recettore (RBD) presente nella subunità S1 si lega alla membrana della cellula ospite. Questa interazione destabilizza lo stato di prefusione della proteina S innescando la transizione nella conformazione post-fusione, che a sua volta si traduce nell'ingresso della particella virale nella cellula ospite.
Una singola proteina spike ha una dimensione compresa tra 180 e 200 kDa e contiene un N-terminale extracellulare, un dominio transmembrana fissato nella membrana del virus e un breve segmento C-terminale intracellulare. Le proteine Spike è rivestite da polisaccaridi che aiutano a eludere la sorveglianza da parte del sistema immunitario dell'ospite durante l'ingresso.

La proteina Spike, primo punto di ancoraggio del virus alla cellula ospite, riconosce il recettore localizzato sulla cellula bersaglio, l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) ed effettua il legame alle cellule bersaglio attraverso la sequenza Receptor Binding Domain (RBD) presente nella porzione esterna degli aggregati trimeri. ACE2 è presente oltre che sulle cellule dei polmoni ma anche nel cuore, nei reni, nell'intesino e sul rivestimento interno dei vasi sanguigni. La subunità S1 svolge un ruolo nel riconoscimento nel legame del recettore mentre la subunità S2, nelle sue due conformazioni strutturalmente distinte, prefusione e postfusione, svolge un ruolo chiave nell'ingresso e nella fusione dell'involucro virale con la membrana cellulare.
La subunità S2 facilita la fusione dell'involucro virale con la membrana cellulare attraverso la partecipazione della ripetizione eptade 1 (HR1) e della ripetizione eptade 2 (HR2).

Dopo la formazione del legame due enzimi proteolitici appartenenti all'ospite, la TMPRLRSS2 (transmembrane protease serine 2) preferibilmente localizzata su alcuni tipi di cellule dell'epitelio polmonare e la furina, presente in tutto il corpo, espressa sulla superficie delle cellule bersaglio, tagliano la testa della proteina spike al livello dell'inserzione di quattro amminoacidi al confine tra s1 ed s2 che costituisce il sito di taglio essenziale per l'ingresso del virus nelle cellule così come la catepsina d, una proteasi tipica dei lisosomi espressa a livello endosomiale in modo ubiquitario su tutti

i tipi di cellule. I frammenti delle proteine Spike connessi con il pericapside espongono peptidi che ravvicinano le membrane virali e cellulari, fino all'interazione, alla fusione tra membrane e, infine, all'inglobamento del virus infettante. Una volta che il genoma virale è all'interno della cellula ospite, il virus inizia la sua replicazione e il processo d'infezione può considerarsi completato.
L'RNA del virus viene tradotto e la risposta immunitaria innata immediatamente indotta attraverso l'espressione dell'IFN di tipo I/III, di chemochine e citochine, come il fattore di necrosi tumorale (TNF), l'interleuchina 1 beta (IL-1β), interleuchina 6 (IL-6) e fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi [(3) (4) (5) (6) (7) (8)].

— LA GLICOPROTEINA DELL'INVOLUCRO (E)

La proteina E è una viroporina, che agisce come un canale di membrana all'interno delle cellule dell'ospite. una volta nella cellula ospite, va a localizzarsi sulla membrana dell'apparato di Golgi e del reticolo endoplasmatico, per favorire l'assemblaggio e il rilascio dei virioni.
La proteina dell'involucro E, costituita da 75 amminoacidi, è la più piccola delle proteine strutturali ed è associata all'assemblaggio virale, al germogliamento, alla formazione dell'involucro ed alla patogenesi.

Il virione, entrato nella cellula bersaglio, perde l'involucro per iniziare la sua replicazione nel citoplasma della cellula ospite, si lega ai ribosomi cellulari ed il rilascio di polimerasi virale inizia il ciclo di replicazione dell'RNA. I nucleocapsidi di nuova formazione continuano il loro assemblaggio con l'acquisizione di nuovi involucri mediante germogliamento attraverso le membrane del reticolo endoplasmico della cellula.

Durante il ciclo di replicazione, il virus SARS-CoV-2 esprime la proteina E in maggiore abbondanza all'interno della cellula ospite pur venendo incorporata nell'involucro del virione solo una piccola porzione. Questa proteina svolge le sue funzioni interagendo con la proteina di membrana e altre proteine accessorie, ORF3a, ORF7a e proteine della cellula ospite.

La proteina dell'involucro E è una delle proteine più enigmatiche e attualmente meno studiate tra le quattro proteine strutturali.
Recenti analisi mutazionali di sequenze di proteine E disponibili nel data base GISAID rispetto al ceppo di riferimento di Wuham su sequenze di proteine E hanno rilevato nel database GISAID a partire dal 20 agosto 2020, rispetto al ceppo di riferimento di Wuhan, che la maggior parte della proteina E è altamente conservata.

La conservazione della proteina E evidenzia la potenzialità della proteina come bersaglio per il vaccino e gli opportuni interventi terapeutici [(9)].

— LA PROTEINA DI MEMBRANA (M)

La glicoproteina M è una proteina virale di transmembrana, di circa 220 amminoacidi, presente in maggiore quantità e ricoprono varie funzioni.
Una caratteristica tipica del COVID-19 è la soppressione dell'immunità antivirale mediata dall'interferone di tipo I e III contribuendo alla patogenesi della malattia con un meccanismo ancora non bene precisato.

La proteina di membrana M inibisce la produzione di IFN di tipo I e III mediata dai due recettori RIG-I (Retinoic acid-inducible gene I) e MDA5 (Melanoma Differentiation-Associated protein 5), sensori proteici chiave dei pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP) per indurre l'espressione di interferoni di tipo 1 (IFNI, IFNα e IFNβ) e altre citochine pro-infiammatorie durante la fase iniziale dell'infezione virale. La proteina M induce una forte risposta umorale pertanto può essere un potenziale immunogeno nelle applicazioni terapeutiche [(10) (11) (12)].

— PROTEINA NUCLEOCAPSIDE (N)

La proteina N detta Nucleocapside è una fosfoproteina la cui funzione fondamentale consiste nell'essere l'unica proteina in grado di legarsi al genoma virale. Nel momento in cui il virus viene interiorizzato la proteina N impacchetta l'RNA del genoma virale in un complesso molecolare ribonucleocapsidico elicoidale e partecipa all'assemblaggio del virione attraverso le sue interazioni con il genoma virale e la proteina di membrana M.

Gli studi hanno dimostrato che la proteina N è una proteina multifunzionale legante l'RNA, oltre ad essere responsabile del confezionamento dei genomi virali, regola anche la risposta immunitaria innata agendo direttamente con l'inflammasoma NLRP3 che ha specifiche funzioni nell'infezione da virus a RNA stimolando la produzione di un gran numero di fattori infiammatori, anche se il meccanismo molecolare specifico non è ancora del tutto chiarito.

La proteina N è anche un antigene immunodominante nelle risposte immunitarie dell'ospite ed è coinvolta nel meccanismo cellulare della cellula ospite come l'inibizione dell'IFN, l'interferenza dell'RNA e l'apoptosi, svolgendo un ruolo regolatorio nei cicli di vita virale e rispetto alle altre tre proteine virali strutturali, oltre ad essere altamente conservata viene prodotta in abbondanza durante l'infezione ed è riconosciuta come un antigene immunodominante nelle risposte immunitarie.
In sintesi, le prove emergenti sulla proteina SARS-CoV-2 N rivelano le numerose strategie utilizzate per eludere la risposta immunitaria innata. E' stato rilevato che, insieme alle proteine accesssorie ORF6, ORTF8 la proteina N è un potente antagonisti dell'IFN. la proteina N contiene il genoma dell'RNA mentre le proteine S, E e M creano insieme il capside virale. Le proteina strutturali sono essenziali per il legame e l'invasione delle cellule ospiti.

Un'altra proprietà cruciale della proteina N è la sua capacità di autoassociarsi. Tra le quattro proteine strutturali, le proteine S e N sono i principali immunogeni. Presi insieme, questi dati supportano l'idea che la proteina N potrebbe essere utilizzata come strumento diagnostico efficiente per il rilevamento dell'infezione.
La sua maggiore profondità fa sì che sia più conservata e meno soggetta ai cambiamenti – le mutazioni – che danno luogo alla comparsa di forme virali differenti, note come varianti [(13) (14) (15)].

- **PROTEINE ACCESSORIE**

Le proteine accessorie sono importanti fattori di virulenza coinvolti in diversi meccanismi di patogenesi durante l'infezione. Tuttavia, non tutte le proteine accessorie sono state ancora verificate sperimentalmente e il loro numero esatto non è ancora definitivo. Il loro ruolo rimane ancora poco conosciuto in termini di influenza sulla patogenesi la cui attività è comunque stata dimostrata nei meccanismi di evasione immunitaria, come l'inibizione nelle cellule infette della secrezione di citochine da parte della proteina **ORF9b** e **ORF9c** provocando la soppressione della risposta antivirale. Le quattro 4 proteine **ORF3b**, **ORF6**, **ORF7a**, **ORF8** contrastano l'attività dell'IFN tipo I di cui sono potenti antagonisti. Inoltre la proteina **ORF3a** è coinvolta nell'apoptosi e nell'autofagia.
I possibili ruoli delle due proteine **ORF7b** e **ORF10** non sono stati ancora definiti.

Sebbene le proteine accessorie non siano necessarie per la replicazione virale esse svolgono ruoli critici nell'evasione immunitaria come in altri coronavirus. Inoltre, altri importanti meccanismi cellulari sono alterati dalle proteine accessorie come la funzione mitocondriale da parte della proteina ORF3d consistente nella capacità di produrre ATP (adenosina tri-fosfato) che ha il ruolo di trasportare e fornire alle cellule l'energia necessaria per le loro funzioni o l'attivazione dell'inflammasoma da parte della proteina ORF9b consistente nella attivazione, per cause ancora sconosciuta, di molecole infiammatorie chiave tra cui la caspasi-1 attiva (Casp1p20), IL-1β e IL-18.
I casi gravi di COVID-19 sono caratterizzati da un processo infiammatorio che può portare ad una grave insufficienza d'organo talvolta letale [(16) (17)].

Queste due ORF producono due poliproteine, pp1a e pp1ab, che vengono scisse proteoliticamente in 16 proteine non strutturali (Nsp1-16) che svolgono un ruolo fondamentale nel ciclo di vita del virus.
La proteina ORF3a, la più grande tra tutte le proteine accessorie, costituita da 275 amminoacidi, è una viroporina, coinvolta nell'apopoptosi, capace di formare pori nelle membrane cellulari e funzionare come un canale ionico che può promuovere il rilascio del virus.

La sua struttura tridimensionale è stata recentemente conosciuta mediante esperimenti di crio-microscopia elettronica (crio–EM), eseguiti usando una scansione di 70752 genomi disponibili nella banca dati GISAID alla fine di agosto 2020 allo scopo di rilevare le mutazioni proteiche e valutare il loro effetto sulla replicazione e patogenesi del virus.

I risultati dello screening suggeriscono che ORF3a è colpita da molte mutazioni ma solo alcune di esse vengono osservate con una frequenza di almeno 0,5% per cui è ritenuta come piuttosto conservata avendo un tasso di mutazione moderato che la rende utile nella progettazione di un vaccino.
Gli studi hanno evidenziato che la percentuale di cellule con caspasi-3 attivata, un marker di apoptosi caspasi-dipendente attivato dal Granzima b rilasciato dai linfociti T citotossici, viene significativamente elevata in presenza di Orf3a.

Il Granzima B innesca la via della apoptosi con la rottura della membrana dei mitocondri e il rilascio di proteine che attivano la cascata della proteasi-caspasi,causando la frammentazione del DNA cellulare. L'apoptosi è un tipo di morte cellulare programmata con coinvolgimento delle caspasi consistente in una rapida frammentazione nucleare che rappresenta importante meccanismo di difesa antivirale dell'ospite allo scopo di distruggere cellule che costituiscono un pericolo per l'integrità dell'organismo, controllare l'infezione virale e regolare la risposta infiammatoria.

Un Granzyme b appartiene ad un gruppo di proteasi seriniche che vengono rilasciate dalle cellule T citotossiche e capaci di catalizzare la rottura del legame peptidico tra il gruppo amminico e il gruppo carbossilico delle proteine utilizzando una molecola d'acqua, per cui le proteasi vengono classificate tra le idrolasi come illustrato in **FIG 2**

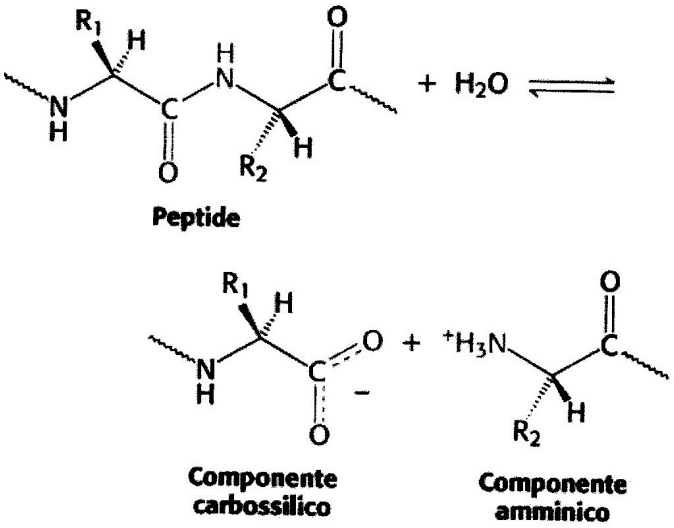


Fig 2. La rottura del legame covalente peptidico consiste nella separazione enzimatica di due peptidi per azione dell'acqua.

Quando le cellule vengono infettate da virus, i granzimi vengono rilasciati per innescare l'apoptosi che porta alla distruzione delle cellule infette. Mediante citometria a flusso è stato osservato che in diverse linee di cellule coltivate in vitro, quali HEK293T, HepG2 e Vero E6, la proeina ORF3a presenta una attività proapoptotica e capacità di indurre l'apoptosi. Inoltre è stato evidenziato che il virus produce sincizi all'interno della cellula infettate e causa un'ampia frammentazione dell'apparato di Golgi. La lisi delle cellule comporta un danno iniziale alle membrane esterne seguito successivamente da cambiamenti nucleari, le cellule NK uccidono le cellule in cui avviene una frammentazione del DNA.

La proteina ORF3a è implicata nella inibizione dell'attività dell'autofagia che agisce come un meccanismo di sorveglianza cellulare per combattere gli agenti patogeni invasori. Alcuni recenti studi hanno evidenziato che ORF3a inibisce l'attività dell'autofagia bloccando la fusione di autofagosomi/anfisomi con i lisosomi. I lisosomi, scoperti al citologo belga Christian de Duve nel 1949, hanno la forma di vescicola, sono responsabili della degradazione e della digestione di molecole estranee e di macromolecole assunte dalla cellula per endocitosi.
SARS-CoV-2 presenta una ridotta attività pro-apoptotica probabilmente associata a una ridotta difesa antivirale mediata dall'apoptosi.

Queste proprietà probabilmente rende l'infezione

relativamente lieve o addirittura asintomatica durante le fasi iniziali, consentendo così al virus di diffondersi poi più ampiamente. Sono quindi riportate le caratteristiche delle proteine che eserciano una consistente azione di contrasto all'INF tipo I.
La proteina ORF3b è un potente antagonista dell'interferon. Inoltre, in uno studio di circa 17.000 sequenze è stata identificata una variante naturale isolata da due pazienti con malattia grave con scarsa risposta all'interferon I. Questa osservazione descrive l'emergere di quasispecie SARS-CoV-2 naturali con un gene ORF3b che potrebbe potenzialmente influenzare la patogenesi di COVID-19 [(18) (19)].

La proteina codificata dal gene SARS-CoV-2 ORF6 è di 61 residui amminoacidi ed è stata localizzata nel reticolo endoplasmatico e nella membrana di vescicole come autofagosomi e lisosomi.
ORF6 è in grado di bloccare il trasporto del fattore di trascrizione STAT dal citoplasma al nucleo, contrastando l'attivazione dell'IFN. Il meccanismo SARS-CoV-2 ORF6 sembra essere basato sul legame con Rae1 e Nup98, formando così un complesso che inibisce il citoplasma-traffico di nuclei.

L'ORF7a composta da 121 amminoacidi codifica per una proteina transmembrana di tipo I posizionata in modo tale che il carbossile-terminale sia rivolto verso il citosol, è nota come proteina accessoria 7a, ed è espressa e trattenuta a livello intracellulare nelle cellule infette. Sebbene sia coinvolta nell'interazione virus-ospite, la funzione esatta non è ancora nota. È stato suggerito che ORF7a svolga un ruolo all'interno del reticolo endoplasmatico e del complesso di Golgi [(20)].

Il gene ORF8 è composto da 366 nucleotidi. ORF8 è una proteina secreta e la sua forma extracellulare è stata rilevata nel surnatante di colture cellulari oltre che nei sieri di pazienti di COVID-19.
Inoltre, la proteina ORF8 è risultata essere altamente immunogenico, può essere utilizzato per una diagnosi immunologica.

Infatti, l'immunogenicità di ORF8 è supportata dal fatto che, insieme alla proteina N e ORF3d, ORF8 provoca la risposta anticorpale più forte e specifica tra gli antigeni in tutte le fasi della infezione essendosi rivelata come un antagonista dell'INF tipo I.
La funzione esatta di ORF8 è comunque ancora non conosciuta in modo definitivo. Tuttavia, gli studi funzionali hanno rilevato che la sua delezione provoca una malattia più lieve, una diminuzione dell'ipossia e una diminuzione del rilascio di citochine infiammatorie nelle infezioni .

— ORF9b

Il gene ORF9b codifica per una proteina di 97 amminoacidi localizzata nella membrana mitocondriale.
ORF9b regola negativamente l'immunità antivirale, facilitando la replicazione del virus prendendo di mira più molecole di vie di segnalazione antivirale innate tra cui la proteina di segnalazione mitocondriale(MAVS), essenziale per l'immunità innata antivirale localizzata nella membrana interna dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico.

La presenza del virus viene rivelata da proteine citosoliche che attivano MAVS. L'attivazione di MAVS porta la cellula infettata dal virus a secernere citochine inducendo una risposta immunitaria tesa alla eliminazione del virus [(21)].

— ORF9c

Gli studi hanno evidenziato l'interazione proteica tra la proteina virale detta ORF9c e le molecole correlate a NF-kB.
Studi sperimentali hanno dimostrato che ORF9c sopprime la risposta antivirale.
In particolare, è stato evidenziato che l'espressione di ORF9c altera la segnalazione dell'interferone, l'elaborazione e la presentazione dell'antigene, la segnalazione del complemento e la segnalazione di IL-6 indotta.

La proteina ORF9c è la principale responsabile nel consentire al virus di eludere la sorveglianza immunitaria limitando HLA e la presentazione dell'antigene.
Gli interferoni di tipo I (IFN-Is) sono una famiglia di citochine che svolgono un ruolo importante nell'inibire l'infezione virale per cui il SARS-CoV-2 e molti altri virus hanno sviluppato meccanismi in cui eludere la risposta IFN-I [(22)].

— ORF10 e ORF 7b

I dati recenti di sequenziamento hanno messo in dubbio che ORF10 sia effettivamente espresso. E' stato dimostrato che ORF 10 non è essenziale nell'infezione e che la sua sequenza amminoacidica non è simile a quella di altri coronavirus.
Inoltre non sono state ancora descritte funzioni biologiche specifiche ed è stato osservato che l'eliminazione di ORF10 non modifica la capacità di replicazione virale. Inoltre, utilizzando approcci proteomici, la proteina ORF10 non è stata trovata nelle cellule infette, esistono prove crescenti che dimostrano che ORF10 non è una regione del genoma codificante.

Le funzioni di queste proteine accessorie rimangono in gran parte irrisolte poiché mancano di strutture di dominio ben definite. Gli studi sui precedenti coronavirus SARS-CoV e MERS-CoV hanno suggerito che queste proteine accessorie potrebbero interagire ampiamente con le proteine ospite per facilitare la crescita e la replicazione virale.

- **PROTEINE NON STRUTTURALI**

Il 5' del genoma virale contiene Orf1ab, il gene virale più grande, che codifica per le poliproteine Orf1ab e Orf1a. Queste poliproteine vengono scisse in 16 proteine non strutturali (Nsp1-16) che formano il complesso di trascrizione/replicazione virale, come la proteinasi simile alla papaina (PLpro, Nsp3), l'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp, Nsp12 nel complesso con cofattore eterodimero Nsp7-Nsp8), nucleoside trifosfato idrolasi (NTPasi), elicasi (Nsp13), esonucleasi (Nsp14), endoribonucleasi (NendoU, Nsp15), RNA 5' struttura del cappuccio (Nsp14 combinato con il complesso metiltransferasi Nsp16-Nsp10).

Le funzioni di queste proteine non strutturali rimangono in parte non precisate poiché, come per alcune proteine accessorie, mancano di strutture di dominio ben definite.
Gli studi sui precedenti coronavirus SARS-CoV e MERS-CoV hanno suggerito che queste proteine accessorie potrebbero interagire ampiamente con le proteine ospite per facilitare la crescita e la replicazione virale.

Le proteine non strutturali svolgono la maggior parte dell'attività enzimatica essenziale per il ciclo di vita virale e non disponibile nelle cellule ospiti bersaglio.

Una strategia particolarmente interessante si basa sul prendere di mira enzimi come proteasi, polimerasi ed elicasi, coinvolti nel ciclo di replicazione del virus. Ciascuno di questi essenziali enzimi è un potenziale bersaglio per nuovi farmaci antivirali e sono attualmente oggetto di numerosi studi.

Le caratteristiche pricipali delle più importanti proteine non strutturali designate dall'acronimo Nsp sono di seguito illustrate. Vengono descritte le proteine di cui sono precisate le funzioni specifiche.

— Nsp3

Nsp3 è la più grande proteina codificata dal genoma del coronavirus. E' una proteasi papaina-simile che partecipa alla formazione di Nsp2 e Nsp3.
Agisce come un'impalcatura ancorata alla membrana che interagisce con gli altri Nsp e le proteine dell'ospite per formare il complesso di replicazione-trascrizione virale.

Gli enzimi coinvolti sono le due proteasi della cisteina, l'una simile alla papaina (PLpro) enzima proteolitico, appartenente alla classe delle idrolasi e l'altra chimotripsina-simile (3CLpro), quest' ultima nota come Mpro che tagliano le due poliproteine precursore 1a e 1b necessarie a formare le proteine essenziali alla trascrizione e replicazione dell'RNA virale.
La proteasi 3C-simile, di 33,8 kDa, che effettua il maggior numero di tagli, non è prodotta nelle cellule bersaglio per cui il blocco delle sue funzioni sarebbe letale per il virus ma sicuro per gli esseri umani.

— Nsp12

La proteina Nsp12, da 103 kDa, svolge un ruolo centrale nel ciclo di replicazione e trascrizione. La replicazione dell'RNA virale è mediata da un complesso multiproteico, composto da tre proteine non strutturali, che assicurano al virus le capacità di replicarsi, Nsp7, Nsp8 e Nsp12.

Il processo di replicazione attuato nel citoplasma della cellula bersaglio ospite, coinvolge la proteina non strutturale Nsp12, detta enzima RNA polimerasi

RNA dipendente (RdRp RNA-dependent RNA polymerase) che sintetizza un filamento intermedio negativo (3'->5') della stessa lunghezza legandosi all'estremità 3' del genoma RNA, formando una copia del genoma del virus che serve poi da stampo per la sintesi di un nuovo RNA(+).
La polimerasi per il suo ruolo chiave nella replicazione è studiata come bersaglio di farmaci antivirali.

La RdRp è stata oggetto di un intenso studio strutturale che ha consentito la determinazione della struttura complessiva al criomicroscopio elettronico (cryo-EM).
La sintesi delle proteine viene svolta da un congegno elaborato che include i ribosomi e fattori accessori.
Per ottenere la completa trascrizione e replicazione del genoma virale, diverse altre subunità non strutturali si assemblano in un complesso oloenzimatico, incluse le proteine Nsp10, Nsp13, Nsp14 e Nsp16, le cui funzioni nella sintesi dell'RNA (+) non sono ancora precisate.

— Nsp13

La proteina Nsp13 è un'elicasi che svolge l'RNA genomico per permettere alla RNA polimerasi di duplicarlo. A causa del suo ruolo essenziale nella replicazione e conservazione della sequenza virale, utilizzando approcci di modellazione di omologia e dinamica molecolare, sono stati generati modelli strutturali dell'elicasi attraverso uno screening virtuale di 970.000 composti chimici differenti.

E' stato rilevato che l'attività nucleoside trifosfato idrolasi (NTPasi), può essere ostacolata da inibitori, riportati in letteratura, costituiti da piccole molecole tra cui l'SSYA10-001, un triazolo 1,2,4 che impedisce l'attività dell'elicasi bloccando la replicazione virale.
Una serie di farmaci interagiscono ed inibiscono l'elicasi tra cui l'acido folico e la polidatina che hanno mostrato attraverso studi in silico una efficacia sorprendente la cui effettiva capacitò è in corso di verifica.

Studi eseguiti con modelli virologici, biochimici e molecolari hanno evidenziato che la molecola SSYA10-001 esplica una notevole attività antivirale agendo da inibitore dell'attività dell'elicasi dell'enzima Nsp13 e contestualmente da inibitore della replicazione virale.

Altre due molecole chimiche sono state trovate con capacità inibente nei confronti dell'elicasi con il test Transcreener® ADP Kinase Assay ed attualmente in corso di verifica.
L'identificazione di composti chimici con attività antivirale mirando a strutture conservate ha dimostrato di essere evalido strumento contro un'ampia gamma di virus tra cui anche la proteina elicasi del virus dell'herpex simplex (HSV) e dell'epatite C (HCV).

— Nsp15

Endonucleasi nsp15. La struttura complessiva è costituita da cinque diversi domini disposti in una forma piramidale triangolare.
Sono riportati in letteratura studi sperimentali su diversi tipi di animali in cui è stato osservato che le mutazioni in Nsp15 hanno un impatto sulla replicazione virale causando una malattia attenuata per cui un esame dell'attività di Nsp15 può essere una strategia promettente per lo sviluppo di terapie.

Tuttavia, l'esatto meccanismo dell'inibizione di Nsp15 rimane ancora sconosciuto. Nsp15 può quindi comunque essere un bersaglio adatto per un inibitore antivirale di piccole molecole o per lo sviluppo di un vaccino con virus vivo attenuato.

— Enzima 2'-O-ribosio etiltransferasi (MTasi)

Questo enzima è associato alla proteina Nsp16 agisce legata al cofattore Nsp10 per una sua corretta attività.

L'enzima MTasi provvede alla metilazione dell'estremità 5' degli RNA messaggeri sub genomici che vengono così mascherati e protetti dalla reazione immunitaria della cellula bersaglio ospite per cui rappresenta un potenziale bersaglio per la terapia antivirale poiché è cruciale per la formazione del cappuccio dell'RNA essenziale per la stabilità dell'RNA virale.

L'unica molecola attualmente approvata strutturalmente ben caratterizzata per il trattamento sperimentale dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA), chiamata remdesivir convertito nella forma attiva all'interno delle cellule assumendo la forma trifosfato (RTP, Remdesivir TriPhosphate), ha la proprietà di inibire la RdRp.

Un altro nuovo promettente farmaco orale chiamato PF-07321332 di Pfizer, prende di mira la proteasi e da poco tempo arrivato agli studi clinici.
La RdRp è stata strutturalmente ben caratterizzata, inclusa la sua interazione con RNA e con remdesivir. Recentemente per lo sviluppo di farmaci antivirali sono stati descritti ed in corso di studio altri inibitori delle proteasi.
Oltre all'attività enzimatica sono codificate altre proteine che contribuiscono alla infezione virale.

— Nsp10

Nsp10 è una piccola proteina lunga 139 aminoacidi che agisce come una proteina dell'impalcatura per formare il complesso di metilazione del cappuccio dell'mRNA con Nsp14 (esonucleasi e N7-metiltransferasi) e Nsp16 (2'-O-metiltransferasi). Nsp10 interagisce fisicamente con Nsp14 e Nsp16 per migliorare le loro attività.

— Nsp14

NSP14 è una guanina N7-metiltransferasi che si lega a NSP10 e funziona un correttore di bozze per correggere eventuali errori nella duplicazione.

ATTIVITÀ ANTIVIRALE

Il virus CoV19, a seguito della infezione, penetra nella cellula ospite bersaglio utilizzando la proteina Spike che, dopo scapsidato, rilascia il genoma per la replicazione. In questa fase si sono verificate le mutazioni per cui le copie di RNA prodotte presentano differenze significative rispetto al genoma originale soprattutto nelle proteine dell'involucro esterno Spike.

Talvolta il virus con varianti può diventare resistente al sistema immunitario sviluppatosi durante l'infezione naturale o in seguito a vaccinazione e mostrare una maggiore capacità a diffondersi e propagare l'infezione.

La variante detta Omicron, recentemente emessa, risulta ormai largamente predominante nel nostro Paese. La prevalenza è stimata a livello nazionale al 99%, secondo l'indagine Istituto Superiore di Sanità del 31 gennaio 2022, con una variabilità regionale tra il 95% e il 100%.

Da quando la variante omicron è stata scoperta il numero delle persone reinfettate ha avuto una tendenza a risalire come non era stata osservata nelle varianti precedenti. La variante Omicron probabilmente aggira le difese immunitarie e l'immunità acquisita con una infezione precedente è meno efficace di fronte alla nuova variante di Omicron , conosciuta come BA.2, che sta emergendo al posto della variante Omicron originaria.

La veloce diffusione è probabilmente il risultato della sua maggiore trasmissibilità rispetto al ceppo originale Omicron. Uno studio di laboratorio sulla variante Onicron BA.2 suggerisce che la sua rapida ascesa è probabilmente il risultato della sua maggiore trasmissibilità rispetto al ceppo originario Omicron ma che comunque, secondo il professor Dan H. Barouch medico, immunologo e virologo statunitense, noto per il suo lavoro sulla patogenesi e l'immunologia delle infezioni virali e lo sviluppo di strategie vaccinali per le malattie infettive globali, il rischio di una malattia grave rimane basso e non porterebbe ad una nuova ondata aggiuntiva ma ad un prolungamento dell'attuale ondata Omicron [(26)].

Esperimenti di laboratorio, come riporta la CNN emittente televisiva statunitense, mostrano che BA.2 potrebbe avere caratteristiche che lo rendono capace di causare malattie gravi quanto le varianti precedenti di Covid-19, inclusa la Delta.

E come la variante originale Omicron, sembra sfuggire in gran parte all'immunità creata dai vaccini. Una dose di richiamo è sufficiente a ripristinare la protezione, rendendo la malattia meno probabile in una percentuale pari al 74%.
L'obiettivo del vaccino è simulare un'infezione naturale e stimolare la produzione di anticorpi specifici. Per questo con i vaccini attualmente in uso, o in sperimentazione, si utilizza la proteina Spike "preformata" oppure le istruzioni (l'RNA messaggero) per farla produrre da parte delle stesse cellule.

I vaccini costruiti sulla proteina del virus originario "non mutato" potrebbero non riconoscere le varianti del virus comparse successivamente e quindi non avere l'efficacia necessaria.

L'ultimo vaccino autorizzato il 20 dicembre 2021 dall'Agenzia europea del farmaco (EMA), prodotto dalla casa farmaceutica statunitense Novavax promette di superare le problematiche relative alla efficienza e sicurezza dei vaccini utilizzati della Pfizer, Moderna, Astrazeneca, Johnson&Johnson, Sputnik, che usano tecnologie a mRNA e vettore virale. Il vaccino, preparato utilizzando la tecnica delle proteine ricombinanti già sperimentata contro meningite, pertosse,epatite contiene frammenti della proteina Spike unito alla saponina come adiuvante.

La variante SARS-CoV-2 Omicron recentemente emersa ospita 37 sostituzioni di aminoacidi nella proteina spike (S), 15 delle quali si trovano nel dominio di legame del recettore (RBD), sollevando così preoccupazioni sull'efficacia dei vaccini disponibili e delle terapie anticorpali. La variante Omicron si lega all'ACE2 umano con maggiore affinità rispetto al ceppo Wuhan-Hu-1. Sono state osservate significative riduzioni dell'attività di neutralizzazione contro la variante Omicron rispetto al virus originale in individui vaccinati e convalescenti [(26)] .

La maggior parte (26 su 29) degli anticorpi monoclonali (mAb) hanno perso l'attività neutralizzante in vitro contro Omicron, con esclusione di solo tre mAb, che mantengono inalterata la loro efficienza.
Questa nuova situazione ha indotto molti centri di ricerca a produrre nuovi monoclonali.
Al momento, sono almeno cinque diversi anticorpi monoclonali ben caratterizzati e attivi contro la maggior parte delle varianti di SARS-CoV-2 che sono in attesa di conferma.

Per quanto potenzialmente pericoloso possa essere la variante Omicron, più trasmissibile della variante delta e resistente alla maggior parte dei vaccini e degli anticorpi monoclonali, almeno due trattamenti con anticorpi monoclonali approvati rimangono a disposizione, chiamati Sotrovimab ed Evusheld altri sono in fase di sviluppo attivo.
Recentemente è stato autorizzato l'uso di emergenza del Paxlovid, un inibitore della proteasi antivirale per il trattamento di pazienti fragili.

Recentemente l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizato l'impiego dell'anticorpo monoclonale **sotrovimab**, prodotto dall'azienda GlaxoSmithKline, per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad alto rischio di progressione a una forme severa (GU n.187 del 6-8-2021).
Sotrovimab è un efficace monoclonale che impiega una parte di proteina spike diversa da quelle sfruttate dagli altri farmaci finora prodotti.
La porzione, immodificata nelle varianti emerse fino a questo momento, si è rivelata in grado di inibire la variante Omicron.
Già in uso anche in Italia Sotrovimab è progettato per legarsi alla proteina spike, riducendo la capacità del virus di penetrare nelle cellule dell'organismo.
L'EMA ha comunicato che in termini di sicurezza, gli effetti indesiderati segnalati sono stati per la maggior parte lievi o moderati. Non si possono escludere reazioni correlate all'infusione (comprese reazioni allergiche) e gli operatori sanitari sono stati invitati a monitorare i pazienti per l'eventuale insorgenza di tali reazioni.

L'anticorpo Evusheld, prodotto dall'azienda AstraZeneca, è una combinazione di due anticorpi monoclonali tixagevimab e cilgavimab, entrambi isolati da pazienti affetti da Covid-19. I due anticorpi si legano al dominio di legame del recettore della proteina S1 in due siti diversi. Il loro utilizzo in associazione è ritenuto più efficace rispetto all'uso in monoterapia per cui il loro utilizzo è consigliato per soggetti non vaccinabili o che hanno un sistema immunitario compromesso per i quali il vaccino potrebbe generare una non adeguata risposta immunitaria.

Inoltre vanno considerati anche i seguenti monoclonali S2K146 e CV3-1/CV3-25 di cui il monoclonale S2K146 risulta bloccare in maniera forte la parte di Sars-Cov-2 che si lega e infetta le cellule bersaglio.
L'anticorpo, ancora in corso di studio, è un monoclonale prodotto dalle cellule B di memoria di un paziente sintomatico. Questo anticorpo instaura un legame stretto e aderente sui frammenti virali coinvolti nell'infezione e blocca efficacemente il processo con cui il virus si attacca al recettore Ace2.

I due anticorpi chiamati CV3-1 e CV3-25 insieme neutralizzano le varianti emergenti di SARS-CoV-2 ed esplicano attività contro la variante Omicron. CV3-1 si lega all'anello situato all'interno del dominio di legame del recettore (RBD) nella posizione "RBD-up" e innesca un potente distacco della subunità S1. CV3-25 lega l'elica dello stelo di S2 e inibisce la fusione dell'involucro virale con la membrana cellulare.

INIBITORI DELLA PROTEASI ANTIVIRALE

Per alcuni soggetti le molecole chimiche con attività antivirale inibente rappresentano una grande speranza.
In particolare coloro che hanno sistemi immunitari che non reagiscono alla vaccinazione (non responders), per età, perché sono costretti a prendere farmaci immunosoppressori o perché soffrono di malattie congenite, hanno l'opzione di poter assumere la terapia nel proprio domicilio.

Il molnupiravir (anche noto con la sigla MK 4482) e il remdesivir sono farmaci antivirali da assumere per bocca autorizzati per la distribuzione e utilizzo in condizioni di emergenza (Decreto del Ministero della Salute dell 26 novembre 2021). La determinazione dell'AIFA relativa al modo d'impiego è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale in data 29-12-2021.
Il molnupiravir agisce interferendo con i processi che il virus RNA utilizza per replicarsi all'interno delle cellule bersaglio. aumentando il numero di mutazioni da renderlo incapace di replicarsi.

Il molnupiravir è un profarmaco che deve subire reazioni di metabolismo per trasformarsi nel suo metabolita attivo. In seguito alla sua assunzione, il molnupiravir viene quindi metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina.
La N-idrossicitidina si distribuisce quindi nelle cellule, dove le reazioni di fosforilazione che portano alla formazione del ribonucleoside trifosfato (N-hydroxycytidine triphosphate, NHC-TP), il metabolita farmacologicamente attivo.

L'N-idrossicitidina trifosfato così formatasi viene incorporata all'interno dell'RNA del virus per opera dell'enzima di replicazione RNA polimerasi RNA dipendente, provoca numerosi errori che ostacolano la replicazione virale. Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati durante la terapia con il principio attivo (800 mg due volte al giorno per 5 giorni) ed entro 14 giorni dall'assunzione dell'ultima dose di farmaco sono la diarrea, nausea, capogiri, mal di testa. Sono stati altresì segnalati effetti colalterali non comuni, quali: vomito, eruzione cutanea ed orticaria.

Ora Paxlovid rappresenta il primo medicinale antivirale da somministrare per via orale raccomandato nell'UE per il trattamento del Covid. Contiene due principi attivi, PF-07321332 e ritonavir, in due compresse diverse. PF-07321332 agisce riducendo la capacità di Sars-CoV-2 di moltiplicarsi nell'organismo mentre ritonavir prolunga l'azione di PF-07321332 consentendogli di rimanere più a lungo nell'organismo a livelli che influenzano la moltiplicazione del virus.

Insieme con questi farmaci sono da considerare, in via del tutto sperimentale, alcune molecole chimiche tra le quali il sudetto triazolo 1,2,4 che impedisce l'attività dell'elicasi bloccando la replicazione virale ed esercitando quindi una importante azione antivirale [(27) (28)].

BIBLIOGRAFIA

1. Moroni M, Esposito R, De Lalla F. Malattie Infettive. Masson 1998.

2. David Rawn. Biochimica. Mc Graw-Hill, 1990.

3. Capasso D, Delre P. More Is Always Better Than One: The N-Terminal Domain of the Spike Protein as Another Emerging Target for Hampering the SARS-CoV-2 Attachment to Host. Cells 2021 Jun; 22(12).

4. Pirone L, Del Gatto A. Di Gaetano S. et al. A Multi-Targeting Approach to Fight SARS-CoV-2 Attachment. Front Mol Biosci. 2020 Aug 3;7:186.

5. Shuai Xia, Yun Zhu, Meiqin Liu,et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. Cellular & Molecular Immunology 17:765–767; 2020.

6. Zang Re et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. Sci Immunol 5, 2020.

7. Hoffmann M, Kleine-Weber H,Simon Schroeder S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 181, 271–280, 2020.

8. Xu Y , Zhu J, Liu Y et al. Characterization of the heptad repeat regions, HR1 and HR2, and design of a fusion core structure model of the spike protein from severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus Biochemistry. 2004 Nov 9, 43(44).

9. Shaminur Rahman M, Nazmul Hoque M, Rafiul Islam M et al. Mutational insights into the envelope protein of SARS-CoV-2 Rep. Gene 2021 Mar 1000997.

10. Puray-Chavez M, LaPak KM, Schrank TP et al. Systematic analysis of SARS-CoV-2 infection of an ACE2-negative human airway cell Cell Published online Rep. 2021 Jul 13; 36(2).

11. Zheng Y, Zhuang MW, Han L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling. Signal Transduct Target Ther. 2020 Dec 28;5(1):299.

12. Lulu Han , Meng-Wei Zhuang ,Yi Zheng et al. SARS-CoV-2 ORF9b Antagonizes Type I and III Interferons by Targeting Multiple Components of RIG-I/MDA-5-MAVS, TLR3-TRIF, and cGAS-STING Signaling Pathways. J Med Virol 9 maggio 2021.

13. Pan Pan, Miaomiao Shen, Zhenyang Yu et al: SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. Nature Communications volume 12, Article number: 4664 (2021).

14. Bai Z, Cao Y , Liu W et al. The SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein and Its Role in Viral Structure, Biological Functions, and a Potential Target for Drug or Vaccine Mitigation. Virus 2021 Jun 10;13(6):1115.

15. Pan P, Shen M, Yu Z et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. Nature Comunications: lg@gzucm.edu.cn; lyk070@jnu.edu.cn; jwu898@jnu.edu.cn.

16. Redondo N, Zaldivar Lopez S, GarridoJJ et al SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. Front. Immunol. 07 July 2021.

17. Tamara S. Rodrigues , Keyla S.G. de Sa, Adriene Y. Ishimoto. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. J Exp Med 2020 Vol. 218 No. 3.

18. Carlos Diaz-Salazar, Joseph C. Sun C. Coordinated Viral Control by Cytotoxic Lymphocytes Ensures Optimal Adaptive NK Cell Responses Reports. Volume 32, September 2020.

19. Redondo N, Zaldívar-López S,Garrido J et al. SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. Front. Immunol. 07 July 2021.

20. Jin-Gu Lee, Weiliang Huang, Hangnoh Lee, et al Characterization of SARS-CoV-2 proteins reveals Orf6 pathogenicity, subcellular localization, host interactions and attenuation by Selinexor. Cell Bioscience volume 11, article number: 58 (2021) Published: 25 March 2021 .

21. Fu Y-Z, Wang S-Y, Zheng Z-Q, et alSARS-CoV-2 membrane glycoprotein M antagonizes the MAVS-mediated innate antiviral response. 2021 marzo, 18(3): 613–620. Published online 27 ottobre 2020.

22. Jungreis I, Nelson C , Arden Z et al. Conflicting and ambiguous names of overlapping ORFs in the SARS-CoV-2 genome: A homology-based resolution. Virology Volume 558, June 2021, Pages 145-151.

23. Benoni R, Krafcikova P, Baranowski M R et al Substrate Specificity of SARS-CoV-2 Nsp10-Nsp16 Methyltransferase. Viruses 2021 Aug 30;13(9):1722.

24. Perez-Lemus G R, Menéndez CA, Walter Alvarado W et al. Toward wide-spectrum antivirals against coronaviruses: Molecular characterization of SARS-CoV-2 NSP13 helicase inhibitors. Sci Adv 8 eabj 4526 (2022) 7 January 2022.

25. Shu T, Huang M, Wu D. SARS-Coronavirus-2 Nsp13 Possesses NTPase and RNA Helicase Activities That Can Be Inhibited by Bismuth Salts. Published online 2020 June 4.

26. CNN, Company National Network.

27. McCallum M, Czudnochowski N, Rosen LE et al Structural basis of SARS-CoV-2 Omicron immune evasion and receptor engagementm. SCIENCE 10.11267 science.abn8652 (2021).

28. Hwang YC, Lu, Su SC. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. Journal of Biomedical Science (2022) 29:1.

Giuseppe Luzi

PANDEMIA E DEFICIT IMMUNITARI: UN INCONTRO CRITICO?

INTRODUZIONE

Il coronavirus, causa della sindrome respiratoria acuta grave di tipo 2 (SARS-CoV-2), appartiene alla famiglia Coronaviridae, una famiglia di virus a RNA con genoma a singolo filamento, inserita nell'ordine Nidovirales, sottordine Coronavirinae, e che comprende la sottofamiglia Orthocoronavirinae. Quest'ultima, a sua volta, include quattro generi: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus.
I membri appartenenti agli Alfacoronavirus e Betacoronavirus sono in grado di infettare diverse specie di mammiferi, inclusi gli animali domestici e il bestiame; i virus appartenenti ai Gammacoronavirus e Deltacoronavirus hanno una gamma di ospiti più ampia che include anche specie aviarie.
I coronavirus hanno importanza sia in campo medico sia in veterinaria. Una caratteristica in tutti i membri della famiglia Coronaviridae è la presenza di una esonucleasi in grado di intervenire, correggendo momenti critici durante la trascrizione e replicazione del genoma (1) (2) [1, 2].

I virus a RNA replicano utilizzando una RNA-polimerasi-RNA-dipendente ossia un enzima che replica RNA a partire da uno stampo a RNA che non è presente nel patrimonio enzimatico delle cellule eucariotiche. Quindi l'informazione genetica necessaria per sintetizzare la proteina enzimatica stessa è contenuta nel genoma virale. I virus a RNA a singolo filamento possono essere classificati in virus a polarità positiva (+) o virus a polarità negativa (-).

La SARS-CoV-2 ha un diametro di circa 125 nanometri e contiene all'interno un genoma costituito da RNA. L'RNA del virus (30 chilobasi) [una chilobase corrisponde a mille paia di basi di una sequenza di DNA] è piuttosto lungo, e possiede un singolo filamento a polarità positiva.

Questo aspetto è importante perché la molecola di RNA può essere "tradotta" in modo diretto, e l'"informazione" diventa immediatamente operativa dopo l'avvenuto inserimento all'interno della cellula bersaglio. Una nucleoproteina è legata all'RNA.
Sulla superficie del virus si trova una particolare proteina chiamata "spike", sorta di chiave, che è in grado di penetrare sulla superficie delle cellule del sistema respiratorio, dove la serratura è rappresentata dal recettore noto come ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme). Una volta legato al recettore ACE2, il virus è in grado di penetrare dentro la cellula che "assorbe" la particella virale.
Come avviene nelle infezioni virali la particella, penetrata nella cellula infettata, comincia il suo ciclo. Il virus deve pertanto utilizzare le strutture della cellula ospite per potersi replicare. Il risultato è noto: la cellula libera le particelle virali che si sono formate e viene distrutta. Le nuove particelle di SARS-CoV-2 si diffondono e andranno a infettare nuove cellule ospiti. In questa fase la diffusione del virus al di fuori dell'organismo originalmente colpito rappresenta il momento del contagio (3) (4).

La risposta immunitaria nella storia naturale dell'infezione da SARS-CoV-2 è variabile nei diversi individui colpiti. Alcuni restano asintomatici, altri hanno forme moderate con febbre e tosse, un terzo gruppo evolve con rischio alto di complicazioni fino alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome).
Come si verifica per ogni malattia infettiva la risultante clinica dipende dall'interazione del sistema immunitario fra ospite e patogeno.
In linea generale la risposta immunitaria ha una prima fase rapida, con produzione di citochine infiammatorie (risposta innata), alla quale segue la risposta adattativa che si realizza con l'attivazione dei linfociti T e B (produzione anticorpale e di linfociti T attivati).

Mentre la produzione di anticorpi dipende dai linfociti B, i linfociti T svolgono varie funzioni di riconoscimento e modulazione. Nell'infezione da SARS-CoV-2 si è osservato come l'attivazione della risposta immunitaria possa essere disregolata, con gravi conseguenze che causano ARDS o altri danni sistemici.
L'attenzione degli studi si è concentrata, in particolare, sullo stato di iperattività infiammatoria presente nei pazienti più gravi, dipendente dalla presenza di citochine [(5)].

INTERPRETARE LA PANDEMIA COME INTERAZIONE VIRUS/ RISPOSTA IMMUNITARIA

Per una comprensione delle caratteristiche patogenetiche indotte da SARS-CoV-2 è necessario analizzare la natura della risposta immunitaria, sia umorale sia cellulare, che l'organismo mette in atto nei confronti del virus.
Noi distinguiamo, in prima approssimazione, un'immunità innata derivata da caratteristiche genetiche che si attiva indipendentemente da una precedente interazione con microrganismi estranei. Non elabora una risposta specificamente orientata sul bersaglio.

Alcune cellule, strutture di barriera e varie molecole antimicrobiche sintetizzate dall'organismo, completano il ruolo della risposta innata.
L'immunità adattativa si attiva dopo l'esposizione al sistema linfocitario degli antigeni/immunogeni.
È una risposta dotata di memoria e in grado di agire distinguendo il giusto bersaglio dalle molecole "self", cioè quelle appartenenti all' organismo nel quale opera il sistema immunitario stesso.

Una risposta adattativa può evolvere nel corso del tempo, perfezionando la qualità della propria funzione (per esempio con una maggiore affinità degli anticorpi prodotti verso uno specifico bersaglio). In generale la risposta a un secondo stimolo dello stesso antigene/immunogeno si manifesta più rapidamente della prima, è più "potente" e selettiva.

Da queste conoscenze ne è derivato un inquadramento bio-clinico delle malattie infettive non più orientato prevalentemente sull'agente patogeno, ma interpretabile nell'ambito della complessa interazione tra il sistema immunitario e microganismo, anche nelle diverse forme di presentazione clinica.

Con il termine COVID-19 (Coronavirus Infection Disease – year 2019) si identifica una malattia infettiva contagiosa, altamente trasmissibile, causata dal virus SARS-CoV-2, a insorgenza improvvisa, caratterizzata da almeno uno tra i seguenti sintomi e segni: febbre, tosse e difficoltà respiratoria. Vi è possibile evoluzione in polmonite interstiziale bilaterale, possibilità di manifestazioni extrapolmonari interessanti vari organi e apparati: cuore, rene, fegato, sistema nervoso ecc.
Nei casi gravi può svilupparsi una sindrome di disfunzione respiratoria acuta (ARDS) e di insufficienza multiorgano. E' comunque corretto considerare COVID-19 una malattia a carattere sistemico, la cui storia naturale e prognosi dipendono da diversi fattori [(6) (7)].

Gli studi sulla risposta immunitaria a SARS-CoV-2 hanno fornito un contributo essenziale all'inquadramento della malattia, sia sotto il profilo della prognosi sia sotto quello della prevenzione.
In meno di due anni (2020-2021) sono stati introdotti vaccini efficaci, e sintetizzati farmaci in grado di limitare il danno da SARS-CoV-2, sebbene non ancora di larga diffusione.
L'andamento clinico dell'infezione ha messo in luce alcune differenze tra i gruppi di malati presi in esame. Per esempio le popolazioni a rischio più elevato riguardano persone di età avanzata, la presenza di comorbosità e, come si è visto nel corso del tempo, anche giovani adulti e bambini.
Un punto importante riguarda inoltre la suscettibilità al danno virale di popolazioni con difese immunitarie ridotte.

IMMUNODEFICIENZE

Con questo termine si intende la presenza di un difetto totale o parziale della risposta immunitaria. Le immunodeficienze primitive (IDP) sono causate da difetti genetici, mentre le forme secondarie (IDS) dipendeno da varie cause (malnutrizione, virus come HIV, fattori ambientali, immunosoppressione farmacologica). Le IDP hanno relativa bassa incidenza nella popolazione generale, e alcune risultano del tutto incompatibili con la vita.

Nelle persone sane la risposta immunitaria comprende due fasi.

La prima linea di difesa (sistema innato) si attiva rapidamente ma non esprime una reazione specifica verso i patogeni.

La risposta innata, in certe condizioni, può essere in grado di limitare i danni di un'infezione, ma nella storia naturale della risposta immunitaria entra successivamente in gioco una seconda linea di difesa, quella adattativa.

La risposta adattativa richiede un certo tempo, ma è specifica verso il patogeno ed è dotata di memoria, memoria che rende la sua azione più efficiente nel caso di un'ulteriore reinfezione del patogeno già precedentemente identificato (maggiore velocità e specificità verso il bersaglio).
In una persona con IDP o IDS uno o più componenti possono essere alterati o del tutto assenti. Ne deriva una totale e parziale incapacità di contenere le infezioni.
I soggetti con deficit della risposta immunitaria possono essere danneggiati da agenti patogeni che di solito non provocano patologie negli individui normalmente immunocompetenti (patogeni opportunisti).

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Le IDP possono essere causate da mutazioni di un singolo gene o, più spesso, da alterazioni genetiche complesse associate a fattori ambientali.
Alcune, le più rare, sono incompatibili con la vita sin dalla nascita, altre, di minore impatto clinico, sono comunque diagnosticate prevalentemente nell'infanzia o in giovane età. Talora il deficit, soprattutto in forme meno gravi, può essere identificato anche nell'età adulta.
Esistono varie società internazionali e nazionali che costituiscono un importante riferimento per identificazioni di nuove forme di IDP, per l'approccio a terapie genetiche e per consentire un migliorato inquadramento del rapporto tra genetica e deficit immunitario.

In generale le IDP rappresentano un gruppo eterogeneo di difetti genetici del sistema immunitario con conseguente aumentata suscettibilità alle infezioni (croniche, persistenti, debilitanti e talvolta fatali).

Dal 2013 *International Union of Immunological Societies (IUIS) expert committee (EC) on Inborn Errors of Immunity (IEI)* ha pubblicato un aggiornamento sulla classificazione fenotipica delle IEI, che integra la relativa classificazione genotipica. Come è riportato nel lavoro [(8)] la classificazione *is user-friendly and serves as a resource for clinicians at the bedside*. Alla data della pubblicazione erano note 430 forme "single-gene" in relazione ai fenotipi. Tuttavia questi studi evolvono rapidamente e gli aggiornamenti sono sostanzialmente acquisibili on line in tempo reale.

Di seguito si riporta l'inquadramento di IDP in forma semplificata, e si rimanda al testo originale [(8)] per dettagli descrittivi:
1. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity
2. Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features
3. Predominantly antibody deficiencies
4. Diseases of immune dysregulation
5. Congenital defects of phagocyte number, function, or both
6. Defects in Intrinsic and Innate Immunity
7. Autoinflammatory disorders
8. Complement deficiencies
9. Bone marrow failure
10. Phenocopies of PID.

Nello studio sulle IDP, prima dei progressi in campo genetico, l'inquadramento clinico "convenzionale" includeva, in prima istanza, la presenza di un maggior rischio di infezioni virali, batteriche, fungine, con andamento variabile e in parte prevedibile.
Frequente l'associazione con sintomi a carico dell'apparato digerente, cutaneo o respiratorio.

In alcune circostanze tuttavia l'andamento clinico e anche la prognosi hanno un'evoluzione del tutto particolare ed è stato introdotto il termine di IDP non convenzionali, termine in parte superato dalle conoscenze sull'andamento monogenico dei diversi deficit, ma che può essere utile ancora anche sotto il profilo diagnostico.

Per esempio un'infezione da virus erpetico può colpire in modo grave persone con mutazioni nei geni UNC93B1 e TLR3.

Un'altra mutazione è quella del recettore dell'inteferone gamma R1, che può essere responsabule della micobatteriosi, Una forma di micobatteriosi può essere anche causata da mutazioni di citochine o proteine infiammatorie, come l'interleuchina 2 o la IL12Rb1.

Il concetto che ne deriva è importante: la situazione difettiva dell'ospite è responsabile sia dell'infezione, sia della sua gravità. In buona sostanza nelle IDP non convenzionali è carente o assente una sola componente, ad esempio l'interferone e un'interleuchina.
Questa mancanza espone ad una specifica tipologia di evoluzione clinica, ad esempio l'infezione erpetica o l'infezione da pneumococco, perchè la componente carente del sistema immunitario è essenziale nella difesa solo nei confronti di un singolo microrganismo patogeno [(9)].
In generale l'assunto che in bambini "altrimenti" sani manifestino infezioni gravi senza causa genetica apparente probabilmente va rivisto, almeno in un numero di soggetti che devono essere meglio diagnosticati. E' proprio il capitolo delle forme "non convenzionali" che entra in gioco, aiutando a comprendere l'alterazione della risposta immunitaria nei confronti di un ristretti numero di patogeni. R Goldschmidt nel 1935 coniò, per esempio, il termine phenocopies [(10)].

Con phenocopy si intende un cambiamento non ereditabile in un organismo causato da influenze ambientali, fenomeno che si verifica durante lo sviluppo, e che ricorda gli effetti di una mutazione genetica. Non può essere considerato un tipo di mutazione.
Nell'ambito delle patologie indicative per IDP, ma nelle quali non si riscontra difetto genetico, le fenocopie possono essere causate da una mutazione somatica o da anticorpi anti-citochine [(11)].

QUANTE SONO LE IDP?

Premesso che non esistono, in prima approssimazione, soluzioni facili per problemi complessi, il quesito è di particolare interesse.

Nel 2013 Bousfiha et al. pubblicarono probabilmente il primo lavoro che si poneva il problema a livello generale [(12)], concludendo:" the actual prevalence and incidence of PIDs remains unclear, but recent epidemiologic studies have suggested that PIDs are more common than generally thought".
Nel lavoro [(12)], del quale si riporta di seguito la **Tabella 1**, si calcolano 6.018.593 colpiti da IDP.

Table 1 Estimation of the frequency of PIDs worldwide

Region/country	Estimated population 2011[a]	Estimate of the number of PID patients based on a prevalence of 5.6/100,000 inhabitants[b]	Estimate of the number of PID patients based on a prevalence of 86.3/100,000 inhabitants[c]	Estimate of the annual incidence of PID, based on an incidence of 10.3/100,000 person-years[d]
Europe	739,298,975	41,401	638,015	76,148
France	63,125,894	3,535	54,478	6,502
Africa	1,045,922,624	58,572	902,631	107,730
Morocco	32,272,974	1,807	27,852	3,324
North America	347,563,355	19,464	299,947	35,799
USA	313,085,380	17,533	270,193	32,248
South America	396,680,960	22,214	342,336	40,858
Asia	4,207,447,704	235,617	3,631,027	433,367
Japan	126,497,241	7,084	109,167	13,029
Iran	74,798,599	4,189	64,551	7,704
Oceania	37,174,805	2,082	32,082	3,829
Australia/New Zealand	27,020,241	1,513	23,318	2,783
Worldwide	6,974,036,375	390,546	6,018,593	718,326

[a]Estimation drawn from World Population Prospects, the 2010 Revision [31]
[b]Number of PID patients estimated from the prevalence data for the Australian registry [20]
[c]Number of PID patients estimated from the prevalence reported for the US telephone survey (Boyle & Buckley) [21]
[d]Number of PID patients per year estimated from the incidence estimated by Joshi et al. [22]

Ai nostri giorni, ovviamente questi numeri risultano solo indicativi e "datati", ma se consideriamo il ruolo dei registri nazionali delle IDP [tra questi, in termini storici, giova ricordare che, grazie ad una iniziativa di F. Aiuti, venne pubblicato uno dei primi report a livello mondiale riguardante una raccolta dati in Italia, con cooperazione nazionale di varie regioni, già nel 1983] [(13)] e valutiamo il progresso dell'Immunologia sotto il profilo diagnostico e clinico [(14)], il problema assume una dimensione più definita.

Per una risposta realistica si può fare riferimento alle diverse società scientifiche e ad una rete efficiente di comunicazioni tra di esse, anche grazie a piattaforme di riferimento utilizzabili per segnalare i casi dubbi e/o che verosimilmente abbiano un fenotipo con sospetto di IDP. Un recente lavoro consente di inquadrare con chiarezza il tipo di approccio al problema delle IDP [(15)] e gli autori ben sintetizzano l'importanza dei registri di IDP: "*Registries are particularly important for rare diseases, as no one medical center can collect sufficient data to define the actual landscape of these illnesses. From such data, one can estimate the numbers of subjects with these defects, the likely complications, and where new efforts are needed. This was early recognized in PID in many countries, due to the increasing number of these defects, coupled with*

the extensive clinical and laboratory differences noted between the various conditions".

Molti anni prima, già nel 2004, C. Cunningham-Rundles aveva pubblicato un articolo sulla ricerca corretta di una diagnosi di immunodeficienza, analizzando i codici di dimissione di pazienti ricoverati in ospedali americani.

In buona sostanza il lavoro [16] è uno stimolo a non soffermarci unicamente sul parametro diagnostico "rigido" di un codice valido, ma non necessariamente esatto.

Analizzando un esempio, fra i tanti possibili, sappiamo che una polmonite si dovrebbe diagnosticare con relativa facilità, identificando il patogeno quando possibile, ma quante volte si approfondisce la ricerca di un difetto immunitario congenito presente nella persona che ha "solo" la polmonite e che si ammala proprio a causa di quel difetto immunitario?

QUANTE SONO LE IDS?

Le IDS sono più numerose delle IDP e hanno diverse cause. L'elenco delle cause comprende il diabete mellito, l'insufficienza epatica, le patologie con enteropatia proteino-dispeerdente, varie neoplasie (soprattutto in ambito ematologico), la splenectomia, le malattie autoimmuniatarie con impiego di immunosoppressori, l'impiego di farmaci come i corticosteroidi (cause iatrogene), il prolungarsi di alcune infezioni ad andamento cronico, i disturbi della nutrizione, immaturità del sistema immunitarità (nel neonato), ustioni, etc.).

Nell'ambito delle IDS ha un ruolo particolare il virus HIV, patogeno in grado di colpire selettivamente i linfociti T CD4+ [helper][17].
In generale una IDS si manifesta nel corso di malattie gravi, frequentemente in persone ospedalizzate. Si può considerare anche una lungodegenza quale causa di IDS. Se vengono rimosse le cause di una IDS, in un gran numero di casi si ottiene un buon recupero funzionale o la guarigione.
Nell'ambito delle IDS va incluso l'invecchiamento (riduzione della risposta immunitaria, soprattutto per quanto riguarda la risposta linfocitaria T, che sembra essere meno efficiente nel riconoscere alcuni antigeni).

Una diminuita risposta T sembra influenzare anche la risposta dei linfociti B, che devono continuare a produrre anticorpi. Inoltre, nell'anziano, si hanno spesso comorbidità che impongono l'uso di farmaci, in grado di influenzare la risposta immunitaria stessa.

SE UN CORONAVIRUS COLPISCE UNA PERSONA CON IMMUNODEFICIENZA?

I primi studi, all'emergere della pandemia, hanno riguardato la disregolazione della risposta immunitaria conseguente l'infezione da SARS-CoV-2, considerando i vari parametri alterati [18] [19] [20] [21] [22]

Varie ricerche indicano che la risposta cellulare innata e le relative citochine/chemochine sembrano svolgere un ruolo essenziale nel controllo di SARS-CoV-2, sia nell'ambito della resistenza antivirale sia nel controllo della gravità clinica durante la storia naturale dell'infezione.
Una recente pubblicazione di scuola italiana [23] ha fornito un ulteriore contributo sul ruolo della risposta immunitaria innata, e un'indagine di particolare interesse riguarda la presenza di caratteri genetici che, in varia forma, possono essere coinvolti in manifestazioni gravi di COVID-19 [24]. Esistono quindi componenti molecolari e cellulari che favoriscono la polmonite grave, clinicamente "critica" in corso di COVID-19.

Nel lavoro sono stati descritti errori congeniti di interferoni di tipo I (con deficit autosomici di TLR3 e TLR7) in una percentuale (1-5%) di malati con polmonite grave al di sotto dei 60 aa e in un gruppo più ristretto di anziani. In circa 15-20% di pazienti con polmonite critica si trovano autoanticorpi pre-esistenti capaci di neutralizzare IFN.
In pratica i geni TLR3 e TLR7 correlano con una immunità non sufficiente di IFN di tipo I.
Questa situazione, nei primi giorni dell'infezione,favorirebbe la diffusione del virus con aggravamento clinico e innesco di una forma sistemica. Il lavoro fa seguito ad un'imponente indagine [25] pubblicata su *Science Immunology* nell'agosto 2021.

I progressi forniti da queste ricerche e l'insieme dei dati che vengono quotidianamente resi disponibili

per gli aggiornamenti, consentono di porsi con maggiore cognizione di causa la domanda: *cosa accade se un sistema immunitario "imperfetto" deve interagire con un coronavirus come il SARS-CoV-2?*

Le prime osservazioni sono emerse dall'analisi di individui con varie forme di IDP, condizione che in prima istanza dovrebbe favorire un più grave decorso di COVID-19. SARS-CoV-2 ha sfidato in breve tempo le ricerche già in atto sulle diverse caratteristcihe genetiche alla base delle divese manifestazioni cliniche di IDP. Le IDP, come già premesso, non sono così rare come ipotizzabile trenta anni or sono e oltre a essere suscettibili a varie infezioni, predispongono al manifestarsi di neoplasie, malattie autoimmuni, allergie e processi infiammatori.
Si calcola che, nel mondo, circa 1 persona su 10.000 abbia una forma di IDP. Il numero è sicuramente sottostimato per due buone ragioni: la difficoltà intrinseca per la diagnosi e un consistente numero di diagnosi mancate [(26) (27)].

Nel rapporto tra IDP e SARS-CoV-2 dobbiamo considerare ancora almeno due problemi. Il primo riguarda l'assistenza ai pazienti con difetto immunitario. Il secondo riguarda gli aspetti patogenetici: come agisce SARS-CoV-2 quando incontra un sistema immunitario con deficit? Uno dei primi studi sul controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in IDP è stato il frutto di una vasta collaborazione internazionale [(28)].

Le conclusione del lavoro dimostra che il 30% dei pazienti avevano una forma lieve di COVID-19 con fattori di rischio non dissimili dalla popolazione generale, ma i dati erano del tutto preliminari.

Nell'esaminare il rapporto tra IDP/IDS e SARS-CoV-2 dobbiamo tornare al concetto di *infiammazione*, agli elementi critici che caratterizzano il processo infiammatorio nel suo evolvere, fenomeno ben più esteso di una reazione locale. Infiammazione è un concetto che fa parte della storia della Medicina, dei libri base che formano lo studente sin dai primi anni all'università, e che può essere sintetizzazto nei cinque punti ben noti:rubor, tumor, dolor, calor, functio lesa.

La risposta infiammatoria si giova dell'immunità innata e rappresenta il primun movens, l'innesco, del meccanismo più "evoluto" che riguarda l'attivazione linfocitaria (immunità adattativa). Sappiamo che la sorveglianza immunitaria agisce in tempo reale, nel controllo dei patogeni esterni, e sappiamo che in alcune circostanze i patogeni prevalgono sulle difese immunitarie.
Ma la risposta immunitaria non è solo strutturata per contrastare il mondo esterno e svolge il suo compito anche identificando e, se possibile, eliminando le cellule neoplastiche che si generano nel corso della vita di una persona, soprattutto durante la senescenza. Entra a questo punto in gioco una teoria che ha avuto diverse vicissitudini, ma che conserva la sua validità: la teoria della *sorveglianza* immunitaria della crescita neoplastica [(29)].

Nel lavoro di Schreiber l'autore, citando le famose tre "E", fa riferimento a tre momenti critici della risposta immunitaria verso i tumori: elimination, equilibrium, escape.

In buona sostanza il nostro sistema immunitario può inizialmente riuscire a eliminare le cellule tumorali quando compaiono, ma la l'instabilità genetica della stessa cellula cancerosa da origine a varianti che riescono a contenere, almeno in parte, la risposta immunitaria. Questa fase è una sorta di "appeasement", che può persistere ancora per un po' di tempo, quando alcune cellule T riescono a mantenere sotto controllo l'aggressività e la crescita del tumore. Ma nel corso del tempo si generano altre cellule cancerose "varianti", che mettono in atto meccanismi di fuga (escape) e prevalgono sulla risposta immunitaria.
E' stati dimostrato che alcune cellule della risposta immunitaria, i macrofagi, possono addirittura agire limitando la risposta immunitaria verso il tumore[(30)].

E' possibile utilizzare questo esperimento "mentale" delle tre E per comprendere meglio le modalità di risposta espressa dal sistema immunitario verso il coronavirus SARS-CoV-2?
Nel corso dell'Evoluzione abbiamo acquisito una parte di genoma di origine virale, e questo significa che in parte la nostra specie è predisposta a reagire ai virus.

In prima approssimazione la comparsa di un nuovo virus o di una variante di un virus già noto mette in azione un mccanismo di risposta con lo scopo base di contenere/limitare fino a eliminare il patogeno.
Una variante si genera quando un virus, moltiplicandosi nell'organismo ospite, subisce una o più variazioni (mutazioni) nel suo patrimonio genetico (o genoma) che lo rendono diverso dal virus originario. Nella maggior parte dei casi, la mutazione non genera cambiamenti importanti ma in alcuni casi la mutazione, o la combinazione di più mutazioni, possono conferire al virus emergente una maggiore capacità infettante e/o di diffondersi nell'ambiente.

La variante può avere bassa aggressività e dare origine, entro certi limiti, ad un *equilibrio* sufficiente per il controllo biologico grazie a un sistema immunitario efficiente. Se il virus mutato diventa resistente alla risposta immunitaria possono verificarsi diverse condizioni, non definibili a priori, talora anche vantaggiose.
In rari casi alcuni virus acquisiscono la capacità di trasferirsi da una specie a un'altra (spillover): sostanzialmente si verifica una mutazione (come è avvenito per il coronavirus) che rende possibile il passaggio da un animale all'uomo, specie quasi "nuova" per il virus che continua a mutare grazie al gran numero di replicazioni.

Per comprendere le condizioni che favoriscono la comparsa di varianti esistono varie ipotesi, già note. Per il coronavirus possiamo considerare l'elevato tasso di replicazione e l'estesa diffusione del virus, la pressione di contenimento della risposta immunitaria (pressione selettiva) rivolta a quelle componeneti del virus che vengono controllate meglio (sia attraverso gli anticorpi, sia con la risposta cellulo mediata) e il ruolo dell'*immunodepressione*, associata al persistere dell'infezione (in questo terreno favorevole il virus può dar luogo a varianti proprio nell'organismo che è stato originalmente infettato).

Al quadro ipotizzato si aggiunge pertanto un' ulteriore domanda:possono le varianti di un virus "originale" combinarsi con altre varianti per costruire dei virus in grado di esprimere a loro volta di altre varianti?

La risposta può essere data facilmente, se pensiamo che due virus possono coinfettare una stessa persona e andare incontro ad una forma di integrazione reciproca. Se due genomi infettano la stessa cellula, essi possono ricombinarsi in un'altro genoma stabile.

Non è evenienza facile, ma il fenomeno diventa meno improbabile se consideriamo che la replicazione del virus avviene con andamento esponenziale (in tal modo un evento raro può non essere eccezionale) e se il contesto nel quale si verifica è quello di un sistema immunitario depresso.

IMMUNODEFICIENZA E RISPOSTA AL VIRUS

Le IDP sono ancora in gran parte misconosciute (pazienti con la stessa IDP possono presentare diverse manifestazioni cliniche e numerose IDP non possiedono caratteristiche patognomoniche); pazienti con la stessa mutazione genica possono presentare caratteri clinici diversi; esiste una complessità oggettiva per cui alcuni test di screening non sono pienamente specifici e test diagnostici non sono disponibili in ogni struttura assistenziale.

L'esperienza biologica con i coronavirus induce a ritenere che la pandemia in corso non può essere considerata un singolo evento irripetibile. Nel corso degli ultimi venti anni, infatti, infezioni di coronavirus si sono presentate con frequenza e probabilmente alcuni episodi sono rimasti circoscritti territorialmente e non sono stati descriti. Sono ben noti la comparsa della prima SARS (2003) e, nel 2012, la MERS [Middle East respiratory Syndrome]. Ed è noto che quattro ceppi di coronavirus causano da sempre forme di comune raffreddore.
Il manifestarsi di questi fenomeni nel loro insieme, con la possibilità che esistano infezioni da coronavirus non riconosciute, fanno ritenere che il diffondersi di nuovi coronavirus nella specia umana possa essere una circostanza non infrequente.

Egualmente significativo è osservare come i coronavirus riescano con efficienza nel classico spillover, da animali a uomo.
Ed è altresì noto che questi virus hanno una forte capacità di mutazione [(31)] e che il loro genoma, nel passaggio di specie, può accumulare nuove varianti con ricombinazioni fra ceppi divergenti presenti

nelle diversi specie/ospite [32].
In un recente lavoro cooperative di Qian Zhang et al [33] dimostrano come almeno il 3,5% di pazienti con forme gravi di COVID-19 abbiano difetti genetici a livello di "TLR3 e IRF7-dependent induction and amplification of type I IFNs".

Nel pensare ai virus dobbiamo prendere in esame la loro configurazione ambientale. In molti animali, le infezioni da virus "dannosi" provocano una risposta immunitaria che di solito elimina o comunque neutralizza il virus infettante, ma alcuni virus come nel caso di HIV e di epatite virale la risposta può essere elusa e instaurarsi uno stato di cronicizzazione.

Tornando al ruolo delle immunodeficienze e, in particolare, delleIDP, può essere utile un approccio come riportato a conclusione del lavoro di Lee et al. : <<On the other hand, systematic analysis of clinical and immunological data by means of a national registry, together with proper collection of cellular and genetic materials will provide immense opportunities for clinical and basic immunology research on these 'experiments of nature'.
Immunodeficient patients with underlying genetic defects of the immune system **are perfect in vivo 'knock-out' models** to delineate the complex functions of genes, receptors and signal transduction pathways, as well as immune mechanisms responsible for host defense against pathogens, autoimmunity, lymphoproliferation and development of malignancy. Close collaboration between clinicians and scientists will benefit both medical and scientific communities>>.

IMMUNODEFICIENZA SIGNIFICA GENESI DI NUOVE VARIANTI VIRALI?

Il problema è stato ben riassunto in un lavoro di L. Corey et al [35].
In pratica i soggetti con immunosoppressione sono a rischio di forme gravi di COVID-19 e in questo gruppo di malati esistono segnalazioni importanti che mostrano come diverse varianti del virus possano prodursi nel corso della patologia già in atto [36] [37] [38].

Molte persone vivono con difetti/alterazioni della risposta immunitaria (sia nelle forme primarie sia nelle forme acquisite): è quindi possibile che varianti virali anche ad alta patogenicità si possano generare quando il controllo della risposta immunitaria non è adeguato.
Per esempio questo evento è possible in caso di mutazioni convergenti nelle varianti definite "concern" e "interest", sostanzialmente in grado di assumere una propria forza patogenetica e/o di trasmissibilità. Dati ancora in progress riguardano l'evoluzione della capacità infettante di SARS-CoV-2 e il potenziale di mutazione nel corso di infezioni prolungate, in soggetti con immunodepressione, in particolare in età pediatrica [38].

Vari lavori hanno evidenziato un'accelerata capacità di mutazione del virus con una prolungata diffusione di particelle in grado di replicarsi e in alcuni casi con ruolo sfavorevole anche a causa di alcuni trattamenti farmacologici. E' evidente che l'emergere di varianti del virus pone problemi sia di evoluzione in senso stretto, sia nell'approccio all'efficacia dei vaccini proposti e proponibili.
Un particolare rilievo riguarda inoltre la risposta immunitaria a lungo termine che ha valore clinico per contenere il manifestarsi delle forme cliniche più gravi ed evitare danni irreversibili [39].

IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE E ALTRE IDP "CONVENZIONALI"

Con il termine di *Immunodeficienza Comune Variabile* (CVID, Common Variable Immuno Deficiency) si definisce una categoria clinico-diagnostica che comprende un gruppo eterogeneo di pazienti, in genere giovani adulti, che presentano una serie di manifestazioni cliniche comuni dovute a un difetto prevalente di produzione di immunoglobuline e della risposta immunitaria.
E' un'alterazione primaria della risposta umorale e include differenti squilibri molecolari e cellulari.

E' forse più corretto definire la CVID una patologia da disregolazione immunitaria con prevalente difetto della produzione anticorpale.

Clinicamente è simile all'agammaglobulinemia legata la sesso (X-linked), con manifestazioni infettive analoghe. Tuttavia l'esordio dei sintomi è, in linea generale, più tardivo e può manifestarsi anche nella piena maturità. Colpisce maschi e femmine.

Sono descritte infezioni ricorrenti delle alte e basse vie respiratorie e il manifestarsi, durante la vita, di varie patologie autoimmunitarie (trombocitopenia, anemia emolitica,alopecia areata etc.). A livello intestinale si possono riscontrare fenomeni di malassorbimento, con iperplasia nodulare linfoide e forme di granulomatosi sistemica.
In un numero di malati si manifestano neoplasie a carico dello stomaco o dell'apparato digerente e forme di linfomi. Se la diagnosi è tardiva, per esempio a carico dell'apparato respiratorio, le frequenti infezioni recidivanti possono causare un danno strutturale anatomico come le bronchiectasie e indurre alterazioni nella funzione respiratoria.

La CVID può essere considerata, in prima approssimazione, un prototipo di IDP convenzionale (con i limiti già precisati sull'uso di questa parola). Sebbene il ruolo del deficit si ritiene abbia una base genetica, la causa della patologia resta ancora in gran parte sconosciuta. Si calcola un caso ogni 25.000 persone. Il termine "variabile" correla con l'osservazione che il decorso clinico può essere diverso da caso a caso.
Per esempio in alcuni si osserva un decremento di IgG e IgA mentre in altri il difetto riguarda i tre isotipi di immunoglobuline IgG, IgA e IgM.
Alterazioni sono riscontrate anche nei linfociti T. La complessità biologica di CVID può spiegare la frequenza delle infezioni nelle diverse età della vita, un aumento del rischio per malattie autoimmuni, manifestazioni infiammatorie e neoplasie.
Pazienti con CVID si caratterizzano per uno spettro di alterazioni a carico dei B e T linfociti, con un rischio consistente di evoluzione cronica per COVID-19.

Di particolare importanza è la possibilità che nel corso dell'infezione si manifesti una resistenza al trattamento vaccinico e che emergano nuove varianti per mutazione.
Inquadrare la risposta clinica di CVID a SARS-CoV-2 non è semplice, come dimostrano alcuni studi, data la difficoltà di comprendere una patogenesi "unitaria" [(40)].
Uno studio preliminare [(41)] ha analizzato la risposta al vaccino anti SARS-CoV-2, considerando i subset nell'ambito delle patologie espresse dalla storia natura di CVID.

Nel soggetto con IDP/CVID si instaura uno "stallo" che riguarda la risposta umorale e cellulare, con il rischio di una forma cronica di COVID-19: questo stato si associa alla diffusione costante del virus nell'ambiente e alla probabilità di nuove varianti, con le implicazioni ovvie per la sanità pubblica [(42)] [(43)] [(44)].

CVID può essere considerato un modello di studio proprio in relazione alle diverse componenti, sia della risposta umorale e sia di quella cellulare, che vengono coinvolte. Nel lavoro di R. Ameratunga [(45)] questo aspetto viene ben sintetizzato, consentendo una lettura sulla prevedibilità a medio/lungo termine di una risposta per il vaccino.
In corso di CVID, come risulta "variabile" la risposta ai comuni agenti patogeni, altrettanto "variabile" può manifestarsi la risposta ai vaccini. Variabilità correlata alla qualità e alla quantità del danno pre-esistente.
I pazienti con CVID ricevono periodicamente immunoglobuline per compensare la ridotta concentrazione di anticorpi circolanti.
Per la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 devono essere quindi presi in esami vari aspetti, nel calcolo funzionale del rapporto rischio/beneficio, mirando a un'efficace risposta ed evitando effetti indesiderati. L'esperienza in corso è quindi importante sia per un approccio razionale al controllo dei vaccini in corso di IDP/CVID sia per studiare il tipo di risposta immunitaria.

I. Quinti et al. hanno analizzato il problema [(46)], in funzione dei dati acquisiti e della loro esperienza, e concludono nel lavoro <<**Despite the antibody deficiency, T-cell immunity is thought to be largely intact in many patients with CVID. For this reason, immunologists recommend routine administration of multiple vaccines with the exception of those containing attenuated viruses. Immunization of CVID patients against SARS-CoV-2 offered the possibility to analyze how defective mechanisms impact the immune response to a novel antigen. Discrepancy in the results published on antibody responses after SARS-CoV-2 immunization in CVID might be due to the heterogeneity of CVID populations enrolled or to different vaccination protocols. In CVID as well as in immunocompetent subjects, the nature of Band T-cell responses differs**

dramatically between infected and vaccinated individuals, suggesting that inflammatory responses associated with infection influence the trajectory of the adaptive immune response>>.

Conoscere come si producono gli anticorpi e la loro durata è stato, sin dai primi tempi della pandemia, un problema rilevane.
A dimostrare la difficoltà di una previsione su prevalenza e durata di anticorpi anti SARS-CoV-2 fra soggetti non vaccinati negli USA, con una storia nota o presunta di COVID-19, una research letter del 2 febbraio 2022 su JAMA conferma la necessità di estendere indidagini di questo tipo, da effettuarsi con estrema accuratezza.

Nella lettera Alej et al. riferiscono di test sierologici su tre gruppi di analizzati: a] 295 COVID-19 confermati, b] 275 COVID-19 non confermati (soggetti che ritenevano di aver avuto COVID-19, ma non erano stati testati), c] 246 no-COVID-19 (soggetti che ritenevano di non aver avuto la malatia e che non erano stati testati).
Nello studio si riporta che il gruppo [a] ha una positività del 99%, nel gruppo [b] del 55%, nel terzo [c] di 11%.

E' evidente che l'analisi ha un carattere di orientamento, conferma come una quota non irrilevante di non vaccinati abbia gli anticorpi, ma non fornisce nessun chiarimento sulla protezione verso SRS-CoV-2 a lungo termine e sulle potensiali varianti. Quindi è importante studiare la risposta nei deficit immunitari che sono un vero "giacimento" di opportunità, in grado di definire subset di popolazioni studiati, nei quali si possa interpretare il contesto variabile della risposta immunitaria [(47)].

Nell'ambito delle IDP "convenzionali" il più frequente è il **deficit selettivo delle IgA**.
La soglia del deficit è al di sotto di 5 - 7 mg/dL, con valori normali di IgG e IgM. Una buona parte di persone con deficit di IgA sono asintomatici, ma alcuni sviluppano infezioni (anche a carattere ricorrente) e patologie autoimmunitarie.

E' di particolare interesse l'osservazione che alcuni pazienti, nel corso degli anni, evolvono verso una forma di CVID.

Tra le infezioni ricorrenti che possono far sospettare un deficit di IgA si ricorda, tipicamente, la giardiasi.
In caso di deficit parziale di IgA si è osservata anche una normalizzazione nel tempo.
Il deficit di IgA può anche instaurarsi dopo assunzione di alcuni farmaci.
Le IgA sono la prima linea di difesa contro le infezioni (virali e batteriche) per la loro specifica funzione di molecole anticorpali secretorie.

Come noto le IgA si trovano sia nel sangue sia come forma secretoria a livello mucosale: Secretory Immunoglobulin A (SIgA) Le mucose (tratto gastrointestinale, respiratorio e urogenitale) sono la porta di ingresso per numerosi patogeni e le SIgA formano una sorta di "pellicola" protettiva in varie secrezione esterne [(48)].
Le SigA proteggono gli epiteli e le mucose nella sede del primo attacco dei patogeni e hanno anhce, in parte, la funzione di controllare/modulare una risposta infiammatoria intensa. Anche in corso di SARS-CoV-2 la risposta IgA mediata è importante e deve essere considerata fra i fattori che condizionano un'evoluzione sfavorevole di COVID-19.
Inoltre un difetto delle IgA va preso in esame nel ruolo dell'azione vaccinale e sul rischio che le mucose non protette siano in grado di favorire una diffusione del virus nellìambiente.
La frequenza elevata, nella popolazione generale, di difetto di IgA è sottostimata per varie ragioni, ma la più ovvia è la ridotta rilevanza e/o assenza di sintomi. Ne deriva la necessità di approfondire questo aspetto, sia per la comprensione del difetto in corso di COVID-19 sia per implicazioni sui progressi di futuri vaccini [(49)].

Un recente lavoro sulla prognosi di COVID-19 sembra confermare che un difetto di IgA correli con forme gravi di evoluzione clinica [(50)].

BIBLIOGRAFIA

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

2. Centers for Disease Control and Prevention - About Variants of the Virus that Causes COVID-19 - Updated Apr. 2, 2021.

3. What do we know about Immunity to SARS-CoV-2? Implications for Public Health Policies A Report of the Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19 (GCMSC) – Febbraio, 2021 .

4. Matthew Zirui Tay1, Chek Meng Poh, Laurent Rénia et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention – Nature reviews-Immunology 2020; 20: 363 – 72.

5. Ben Hu, Hua Guo, Zheng-Li Shi Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 Nature Reviews Microbiology 2021; 19: 141 – 154.

6. Gallo Marin B et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol. 2021 January; 31(1): 1–10.

7. Wynants L et. al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. 2020 Apr 7;369:m1328. (Updated in: Update to living systematic review on prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19) BMJ. 2021 Feb 3;372:n236).

8. Bousfiha A. et al Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification Journal of Clinical Immunology (2020) 40:66–81.

9. Aiuti F e Luzi G Il nostro meraviglios sistema immunitario pp 50-52 – Guerini e Associati- Milano 2015.

10. Goldschmidt R, Gen und Ausseneigenschaft. I. Zeitschr. ind. Abstl. 1935; 69: 38-69.

11. Singh A, Jindal AK, Joshi V, et al. An updated review on phenocopies of primary immunodeficiency diseases Genes & Diseases 2020; 7: 12-25.

12. Bousfiha AA et al. Primary Immunodeficiency Diseases Worlwide: more common that generally thought J Clin Immuno 2013; 33:1-7.

13. Luzi G, Businco L, Aiuti F Primary immunodeficiecies syndrome in Italy. A report of the national register in children and adults J Clin 1mmunol 1983; 3: 316-320.

14. Demirdag Y, Fulelhan R et al. New primary immunidefiCiencies 2021 context and future Current Opinion in Pediatrics 19 Oct 2021 – DOI:10.1097/mop0000000000001075 PMID:34670265.

15. Lopes JA, Cunningham-Rundles C The Importance of Primary Immune Deficiency Registries: The United States Immunodeficiency Network Registry - Immunol Allergy Clin North Am. 2020 40(3): 385–402.

16. Cunningham-Rundles C et al. Identyfing undiagnosed primary immunodeficiency diseases in minority patients by using computer sorting of diagnosis code Jour all Clin Immunology 2004; 4: 747-755.

17. Centers for Disease Control and Prevention. Division of HIV/AIDS strategic plan 2017-2020. www.cdc.gov/hiv/pdf/dhap/cdc-hiv-dhap-external-strategic-plan.pdf.

18. Khosroshahi LM, Rezaei N Dysregulation of the immune response in coronavirus disease 2019. Cell Biol Int. 2020;1–6. https://doi.org/10.1002/cbin.11517 .

19. Chowdhury MA et al. Immune response in COVID-19: A review. Journal of Infection and Public Health 2020; 13: 1719-1629.

20. Bennett TD, Moffitt RA, Hajagos JG, et al. National COVID Cohort Collaborative (N3C) Consortium. Clinical characterization and prediction of clinical severity of SARS-CoV-2 infection among US adults using data from the US National COVID Cohort Collaborative. JAMA Netw Open. 2021;4(7): e2116901. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1690.

21. Hartenian E, et al. The molecular virology of coronaviruses. J. Biol. Chem. 2020; 295: 12910–12934 (2020).

22. Wang J, Jiang M, et al Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. J. Leukoc. Biol. 2020; 108: 17–41 (2020).

23. Stravalaci M et al. Recognition and inhibition of SARS-CoV-2 by humoral innate immunity pattern recognition molecules Nature Immunology 2022; 23: 275–286 .

24. Zhang Q et al. Review - Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia Nature - www.nature.com | https://doi.org/10.1038/s41586-022-04447-

25. Asano T et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. Sci. Immunol. 6, eabl4348 (2021) 19 August 2021.

26. Meyts I et al Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future Frontiers in Immunology 2021; 11 - art.625753.

27. van Zelm MC et al Editorial: Primary Immunodeficiencies Worldwide - Front. Immunol., 22 January 2020 | https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03148.

28. Meyts I, Bucciol G, Quinti I et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. J Allergy Clin Immunol 2021;147:520-31.

29. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD The three Es of cancer immunoediting Ann rev. Immunology 2004; 22: 329-360.

30. Mantovani A, Marchesi F. et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology Nat Rev Clin Oncol 2017; 14: 399-416.

31. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. Adv. Virus Res 1997; 48: 1–100.

32. Singh D and Soojin YV On the origin and evolution of SARS-CoV-2 Experimental & Molecular Medicine 2021; 53:537–547 .

33. Qian Z, Bastard P et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19.

34. Pamela P.W. Lee1 and Yu-Lung Lau Primary Immunodeficiencies: "New" Disease in an Old Country Cellular & Molecular Immunology. 2009;6(6):397-406.

35. Lawrence Corey, M.D., Chris Beyrer, et al. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression n engl j med 2021; 385: 563-566.

36. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. Cell 2020;183(7):1901.e9-1912.e9.

37. Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. N Engl J Med 2020;383:2291-3.

38. Truong TT, Ryutov A, Pandey U, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection and increasing viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity. March 2, 2021 (https://www .medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.27.21252099v1). preprint.

39. Mistry P, Barmania F, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity - Front. Immunol., 03 January 2022 | https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.809244.

40. Ameratunga R et al. Common Variable Immunodeficiency Disorders, T-Cell Responses to SARS-CoV-2 Vaccines, and the Risk of Chronic COVID-19 – American Academy of Allergy, Asthma & Immunology https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.019 [J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT MONTH 2021] .

41. Arroyo Sánchez D. Et al. Immunogenicity of Anti SARS CoV 2 Vaccines in Common Variable Immunodefciency Journal of Clinical Immunology 2022; 42:240–252.

42. Grammatikos A, et. Peripheral B Cell Deficiency and Predisposition to Viral Infections: The Paradigm of Immune Deficiencies. Front Immunol (2021) 12(1664–3224):731643. doi: 10.3389/ fimmu.2021.731643 .

43. Hensley MK, Bain WG, Jacobs J, et al. Intractable Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Replication in a Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy Recipient: A Case Study. Clin Infect Dis (2021) 73(3):e815–21. doi: 10.1093/cid/ciab072 24.

44. Chen L, Zody MC, Di Germanio C, et al . Emergence of Multiple SARS-CoV-2 Antibody escape variants in an Immunocompromised host undergoing convalescent Plasma Treatment. mSphere (2021) 6(4):e0048021. doi: 10.1128/mSphere.00480-21.

45. Ameratunga R. et al Common Variable Immunodeficiency Disorders as a model for assessing COVID-19 vaccine responses in immunocompromised patients Front. Immunol., 18 January 2022 | https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.798389.

46. Quinti I, Locatelli F, Rita Carsetti The Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination: Insights Learned From Adult Patients With Common Variable Immune Deficiency Front. Immunol., 19 January 2022 | https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.815404.

47 Jennifer L. Alejo, MD Jonathan Mitchell, MBBS et al Prevalence and Durability of SARS-CoV-2 Antibodies Among Unvaccinated US Adults by History of COVID-19 - JAMA Published online February 3, 2022.

48. Woof JM and Russell MW Structure and function relationships in IgA Nature 2011; 4: 590 – 597.

49. Quinti I, et al. IgA Antibodies and IgA Deficiency in SARS-CoV-2 Infection Front. Cell. Infect. Microbiol., 06 April 2021 | https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.655896.

50. Kolchese F. et al Relationship between selective IgA deficiency and COVID-19 prognosis Jap. Journ. Infect. Disease sept 30, 2021 . DOI:10.7883/yoken.JJID.2021.281 .

Giuseppe Zingaro
Maria Valeria Massidda
Roberta Rosmarino
Costantina Fadda
Maria Rita Pinna
Paola Melis
Maria Orsola Pisu
Cesar Ivan Aviles Gonzalez
Felice Curcio

(aggiornamento anno 2022)

PIANO ASSISTENZIALE INTEGRALE PAZIENTE COVID-19 POSITIVO INTUBATO ED ISOLATO IN ATTESA DI TRASFERIMENTO

SOMMARIO

La gestione del paziente con sospetta infezione da SARS CoV2 presenta, oltre agli aspetti di gestione clinica e di presa in carico, altri aspetti peculiari legati alla necessità di mettere in atto tutte le procedure necessarie per il contenimento dell'infezione.

In considerazione della recente comparsa della malattia, non sono disponibili linee guida consolidate, ma molti passi avanti sono stati effettuati nella conoscenza sull'esordio clinico e sulla gestione terapeutica.
E' pertanto importante poter disporre di linee di indirizzo del paziente con infezione da Sars-CoV-2 intubato, in attesa di trasferimento presso una struttura dedicata.

In questo articolo si discuterà, alla luce delle attuali conoscenze, delle modalità per eseguire il trasporto di un paziente Covid positivo in biocontenimento, garantendo il monitoraggio, l'eventuale trattamento in caso di necessità e altresì la pressa in carico del caregiver , utilizzando un piano assistenziale basato sul modello funzionale di Gordon, le tassonomie NANDA International, NOC (Nursing Outcome Clasification) E NIC (Nursing Intervention Clasification).

INTRODUZIONE

La gestione del paziente e il piano assistenziale elaborato seguono le indicazioni della procedura aziendale dell'Azienda Ospedaliera di Cagliari Procedura P01 27.04.2020: "Procedura per la gestione di caso sospetto o confermato COVID19+ in reparto" (Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, 2020)[(1)], e successive modifiche e integrazioni e le istruzioni operative (all.1 P01 I01 del 9.06.20 - Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, 2020), entrambe redatte in ottemperanza alle circolari ministeriali e alla D.G.R. n.11/17 del 11/03/2020 (Regione Autonoma Della Sardegna, 2020)[(2)] , Piano regionale di attivazione progressiva di strutture di area critica in Regione Sardegna per l'emergenza COVID-19.

Il lavoro intrapreso mira a sviluppare un piano assistenziale infermieristico standardizzato di un paziente con diagnosi di infezione acuta da Sars-CoV-2 (o sospetto) isolato in stanza di degenza dedicata in attesa di trasferimento presso ospedale Covid di riferimento, utilizzando la tassonomia NNN (3N) NANDA I-NIC-NOC (*North-American Nursing Diagnosis Association, Nursing Outcome Classification e Nursing Intervention Classification*) aggiornata, prendendo in considerazione nello specifico, tra i modelli di Gordon, quello di "attività ed esercizio fisico" (classe 4 risposte cardiovascolari/polmonari) e il modello di eliminazione degli scambi gassosi (classe 4 funzione respiratoria) con le relative diagnosi infermieristiche, le caratteristiche definenti, i fattori correlati e le condizioni associate [(3)].

I casi infettivi possono essere intenzionalmente portati fuori dalle stanze di isolamento per vari motivi; nello specifico può essere richiesto il trasferimento intraospedaliero dai reparti di emergenza alle sale

operatorie, alle aree designate per la diagnostica di immagine e all'emodinamica.

Il trasferimento tra ospedali può divenire indispensabile per effettuare l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) in struttura dedicata o se i pazienti con COVID-19 sviluppano una sindrome da distress respiratorio acuto grave all'interno di nosocomi dove non è presente un reparto di terapia intensiva.
Il trasporto e le relative attività ad esso correlate, sono eccezionalmente impegnative in quanto il personale di accompagnamento indossa dispositivi di protezione individuale (DPI) ingombranti che non facilitano l'assistenza del paziente trasportato [(4)].

La letteratura recente e le esperienze clinico-pratiche degli ultimi mesi hanno messo ancor più in evidenzia l'importanza del ruolo del caregiver nel percorso di guarigione del paziente covid positivo, laddove quest'ultimo sia stato sottoposto a cure domiciliari, ma anche nei casi in cui, dopo le prime fasi di assistenza ed isolamento in contesto ospedaliero, egli abbia fatto ritorno a casa nei giorni successivi.

Le misure di contenimento adottate a livello nazionale vietano a tutti gli accompagnatori o familiari di permanere presso le sale d'attesa o l'accettazione dei Pronto Soccorso o presso i reparti di degenza che ospitano pazienti affetti da Sars-CoV-2.

Nel caso specifico del piano assistenziale elaborato, si è ritenuto opportuno procedere ad una attenta analisi delle inevitabili criticità comunicative dei primi momenti tra personale sanitario e caregiver; queste sono dovute non solo al carico di lavoro degli operatori interessati, ma principalmente alla situazione di isolamento nonché a tutte le procedure ad essa correlate.

Una delle maggiori criticità riscontrate, infatti, riguarda proprio il fatto che dal momento dell'ingresso del paziente in ospedale i familiari rimangono senza informazioni anche per molte ore e questo ovviamente è fonte di ulteriore ansia e preoccupazione.

La gravità dello stato di salute del paziente, il suo trasferimento in un presidio dedicato e i fattori di stress di tipo sociale relativi alla pandemia, pongono il caregiver in una situazione di tensione psicoemotiva che non giova all'intero iter assistenziale inficiando inevitabilmente le relazioni e le comunicazioni tra famiglia e professionisti della salute impegnati sul campo.

ACCERTAMENTO

La fase dell'accertamento consiste nella raccolta sistematica e nella classificazione dei dati oggettivi, permettendo la stima complessiva sul paziente.

I dati fanno riferimento a fattori fisici, psicologici, emotivi, sociologici, culturali che possono influenzare lo stato di salute.

Le informazioni raccolte durante la fase di accertamento potranno essere utili all'identificazione delle caratteristiche definenti proprie delle diagnosi infermieristiche individuate e in un'ottica di continuità assistenziale anche dal personale infermieristico del struttura accettante.

DIAGNOSI INFERMIERISTICHE

Il riconoscimento precoce del paziente in peggioramento assume un ruolo fondamentale durante la gestione del trasporto di un paziente con insufficienza respiratoria [(5)].

Diventa quindi fondamentale per il personale che esegue il trasporto identificare precocemente segni e sintomi di questi pazienti e attivare gli interventi per stabilizzare le vie aeree e consentire la pervietà delle stesse così da evitare le complicanze legate all'insufficienza respiratoria.

TAB. 1
Principali diagnosi infermieristiche da identificare durante il trasporto del paziente in biocontenimento [(3)].

MODELLO DI RESPIRAZIONE INEFFICACE CODICE 0032

Definizione: inspirazione e/o espirazione che non garantiscono una ventilazione adeguata.

Caratteristiche definenti: alitamento delle pinne nasali, alterazione dell'escursione toracica, aumento del diametro toracico antero-posteriore, bradipnea, diminuzione della pressione espiratoria, diminuzione della pressione inspiratoria, diminuzione della ventilazione al minuto, modello di respirazione anormale, prolungamento della fase espiratoria, tachipnea, uso dei muscoli accessori della respirazione, uso della posizione del tripode.

Fattori correlati: posizione del corpo che inibisce l'espansione polmonare,fatigue,ansia.

Condizioni associate: sindrome da ipoventilazione.

VENTILAZIONE SPONTANEA COMPROMESSA 00033

Definizione: incapacità di iniziare e/o mantenere una respirazione autonoma che adeguata al supporto vitale.

Caratteristiche definenti: apprensione, aumento della frequenza cardiaca, aumento della pressione parziale dell'anidride carbonica, diminuzione del volume di espirazione, diminuzione della collaborazione, diminuzione della pressione parziale di ossigeno, diminuzione dell'ossigenazione arteriosa, aumento dell'utilizzo dei muscoli accessori.

Fattore correlati: affaticamento della muscolatura respiratoria.

Condizioni associate: compromissione del metabolismo.

SCAMBI GASSOSI COMPROMESSI 00030

Definizione: deficit dell'ossigenazione e dell'eliminazione dell'anidride carbonica.

Caratteristiche definenti: alitamento delle pinne nasali, colorito cutaneo anormale, confusione mentale, diaforesi, diminuzione del livello dell'anidride carbonica, confusione visiva, ipercapnia e ipossia, ipossiemia, umore irritabile, ph arterioso anormale, sonnolenza, tachicardia, agitazione psicomotoria, bradipnea, alterazione della profondità del respiro, alterazione del ritmo respiratorio.

Fattore correlati: liberazione delle vie aeree inefficace, modello di respirazione inefficace.

Condizioni associate: cambiamenti nella membrana alveolo-capillare, squilibrio tra ventilazione e perfusione.

RISCHIO DI TENSIONE NEL RUOLO DEL CAREGIVER – CODICE 00062

Definizione: suscettibilità a difficoltà nell'adempiere alle responsabilità, alle attese e/o ai comportamenti relativi alla cura di un familiare o di altre persone significative, che può compromettere la salute.

Fattori di rischio relativi al caregiver:
- Inadeguata soddisfazione delle proprie aspettative
- Resilienza inadeguata
- Fattori di stress

Fattori di rischio della persona assistita:
- Perdita dell'indipendenza
- Decorso imprevedibile della malattia
- Stato di salute instabile

Processi familiari:
- Isolamento della famiglia (disposizioni di quarantena da parte delle autorità sanitarie locali)
- Isolamento sociale

Popolazioni a rischio:
- Condizioni della persona assistita che impediscono la conversazione

Condizioni associate: fattori del caregiver
- Disturbo psicologico

Condizioni associate: fattori della persona assistita
- Gravità della malattia

OBIETTIVI ASSISTENZIALI

Gli obiettivi principali da raggiungere sono quello di promuovere la ventilazione polmonare e lo scambio gassoso a livello alveolare, diminuendo l'ipossia sistemica e il rischio di shock con interventi infermieristici appropriati ed una collaborazione interdisciplinare durante la degenza nelle stanze di isolamento e nelle fasi di trasferimento.

Inoltre sarà fondamentale promuovere una comunicazione efficace e costante tra caregiver e operatori sanitari; trattandosi di un paziente assistito in fase di trasferimento ad altra struttura ospedaliera sarà fondamentale un passaggio di consegne preciso che vada a garantire con la nuova equipe il soddisfacimento del medesimo obiettivo.

Gli indicatori da valutare prima e dopo gli interventi infermieristici sono elencati nella **Tab. 2**:

TAB. 2
Indicatori da valutare durante il trasporto di un paziente con insufficienza respiratoria [6]

- risposta alla ventilazione meccanica
- frequenza respiratoria
- ritmo respiratorio
- profondità dell'ispirazione
- capacità respiratoria
- volume corrente
- frazione di ossigeno inspirato
- PH arterioso, pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso, pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue arterioso, saturazione dell'ossigeno
- perfusione tissutale periferica
- anidride carbonica di fine espirazione, esiti della radiografia toracica
- equilibrio ventilazione-perfusione
- difficoltà di respirazione con il ventilatore
- movimenti asimmetrici della parete toracica
- espansione asimmetrica della parete toracica
- compromissione della capacità cognitiva
- suoni respiratori avventizi
- ansia, irrequietezza
- secrezioni respiratorie
- cianosi
- sonnolenza

TAB. 3
Gli indicatori da valutare prima e dopo gli interventi infermieristici per il **rischio di tensione nel ruolo del caregiver** [6] sono:

- percezione di assenza del sostegno sanitario professionale
- compromissione delle relazioni familiari
- effetti psicosociali della malattia sulla famiglia
- fonti affidabili di informazioni sulla specifica malattia
- strategie per contenere la progressione della malattia (misure di quarantena)
- esprime le proprie emozioni
- esprime un punto di vista positivo
- asnsia
- esprime il bisogno di assistenza
- adotta efficaci strategie di coping
- valutazione del livello di stress
- individua strategie di coping
- il famigliare cerca informazione da parte del personale sanitario della diagnosi e prognosi del paziente
- esprime il bisogno di sostegno psicologico

AZIONI/INTERVENTI INFERMIERISTICI [7] [8]

- monitorare le condizioni che indicano la necessità di supporto ventilatorio per esempio le fatiche dei muscoli respiratori e l'acidosi respiratoria refrattaria;
- monitorare per rilevare l'imminente insufficienza respiratoria;
- consultare altri professionisti sanitari esperti per la scelta della modalità ventilatoria;
- assicurarsi che gli allarmi del ventilatore siano attivati correttamente, verificare sistematicamente i parametri dell'impostazione del ventilatore;
- somministrare farmaci miorilassanti, sedativi analgesici, narcotici secondo prescrizione medica;
- monitorare le attività che aumentano il consumo di ossigeno come febbre, dolore e attività assistenziale di base che possono modificare le impostazioni di supporto ventilatorio, evitare il morso del tubo endotracheale, evitare la condensa nei tubi di ventilazione e filtri;
- preferire l'utilizzo di sistemi di aspirazione a circuito chiuso;
- monitorare i segni e sintomi che indicano una aumentata attività respiratoria, per esempio

l'aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, l'aumento della pressione arteriosa, la diaforesi, il cambiamento dello stato mentale;
- applicare le tecniche di rilassamento se appropriato;
- fornire al paziente un mezzo per poter comunicare per esempio carta e matita o lavagna con l'alfabeto;
- sostituire ogni 24 ore il circuito del ventilatore se appropriato, monitorare le letture dei valori pressori del ventilatore in sincronismo tra assistito e ventilatore;
- monitorare le secrezioni polmonari per quantità colori e consistenze, monitorare il miglioramento dei parametri di impostazione del ventilatore, apportare i cambiamenti appropriati secondo prescrizione;
- monitorare possibili effetti avversi correlati alla ventilazione meccanica, (per esempio deviazione della trachea, infezione, barotrauma, volutrauma, ridotta gittata cardiaca, distensione gastrica, enfisema sottocutaneo);
- usare i fermatubi disponibili;
- far assumere alla persona una posizione che faciliti il rapporto ventilazione/perfusione se appropriato;
- fornire un adeguato apporto nutrizionale e dei liquidi;
- assicurare una cura di routine del cavo orale con tamponi soffici inumiditi con agenti antisettici e leggera aspirazione;
- monitorare gli effetti del ventilatore sul ossigenazione per mezzo della valutazione dell'emogasanalisi arteriosa;
- assicurare la disponibilità dei presidii e dei materiali d'emergenza a letto dell'assistito per tutto il periodo;
- assicurare un'adeguata idratazione sistemica mediante la somministrazione di liquidi per via endovenosa;
- monitorare la pressione della cuffia ogni 4 -8 ore;
- ispezionare la cute e la mucosa orale;
- spostare il tubo endotracheale in un'altra sede della bocca;
- allentare sistema di fissaggio del tubo endotracheale almeno una volta al giorno e provvedere alla cura della cute, dopo la sostituzione del sistema di fissaggio del tubo endotracheale;
- verificare con le tacche centimetrate la posizione del tubo endotracheale per rilevare un eventuale dislocazione dovuta a manovre di disconnessione e riconnessione al ventilatore;
- monitorare l'eventuale comparsa di crepitii e rantoli nelle vie aeree principali;
- monitorare il colore, pressa la quantità e la consistenza delle secrezioni;
- usare i mezzi contenitivi per le braccia se appropriato;
- predisporre un luogo facilmente e celermente accessibile per il materiale occorrente per un'eventuale intubazione.

Azioni/interventi infermieristici per **il rischio di tensione nel ruolo del caregiver** [(7) (8)] sono:
- Guida al sistema sanitario;
- Informare la persona sui vari tipi di servizi sanitari (ad esempio informazioni dettagliate a riguardo della struttura che accoglierà il paziente);
- Discutere dei risultati delle visite sanitarie di altri professionisti (consulenze in corso);
- Stilare un rapporto per i caregiver dell'assistito post-ricovero in ospedale;
- Prendere accordi per il trasferimento della persona;
- Informare la famiglia come sia possibile discutere una decisione clinica presa dal personale sanitario;
- Miglioramento del coping;
- Usare un approccio calmo e rassicurante;
- Assicurare un'atmosfera di accoglienza;
- Valutare il grado di comprensione che la persona ha del decorso della malattia;
- Aiutare la persona a fare una valutazione oggettiva degli eventi;
- Assicurare informazioni basate sui fatti relativamente alla diagnosi, al trattamento e alla prognosi;
- Incoraggiare un atteggiamento di speranza realistica della famiglia dell'assistito, come modo di affrontare il senso di impotenza;
- Incoraggiare l'utilizzo di risorse spirituali dei famigliari se lo desiderano;
- Far fronte ai sentimenti ambivalenti del famigliare come impotenza rabbia;
- Aiutare i familiari a chiarire i concetti sbagliati in relazione alla diagnosi e percorso clinico;

- Assicurare sostegno alle decisioni prese dal familiare;
- Dare informazioni sulle condizioni dell'assistito ai familiari in accordo con le sue preferenze;

CONCLUSIONI

La pandemia da Covid-19, il carattere globalizzato della sua diffusione e le molteplici attività assistenziali correlate, devono far riferimento ad un approccio standardizzato, condiviso ed immediato che, nella sfera dell'assistenza infermieristica, fa riferimento alla tassonomia NANDA-NIC-NOC, che ha dimostrato di essere uno strumento affidabile e sicuro per la gestione infermieristica del paziente intubato in biocontenimento.

È ormai nota da anni l'importanza del caregiver nel percorso di cura del paziente; la pandemia ha inevitabilmente caricato di responsabilità tale figura rendendola più vulnerabile a tensione fisica, compromettendo così la stessa salute dell'assistito.

A prescindere dal contesto e dalle risorse a disposizione spetta al personale sanitario, nonché al ruolo assistenziale cardine dell'infermiere, dare sostegno garantendo l'aspetto comunicativo a tutti i suoi livelli, nella gestione delle paure e dell'ansia da separazione o perdita anche attraverso un supporto psicologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari. (2020, 04 27). Procedura per la gestione di caso sospetto o confermato SARS-CoV-2 in Pronto Soccorso. delibere AOU CAGLIARI. Retrieved 01 16, 2021, from https://www.aoucagliari.it/home/resources/cms/documents/fb21dd5d27f58c4d11a006c4083ba3c0.pdf .

2. Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari. (2020, maggio 06). Procedura per la gestione di caso sospetto o confermato COVID19+ in reparto. Deliberazione n° 589 del 05/05/2020. Retrieved 01 16, 2021, from https://www.aoucagliari.it/home/it/content_viewer.page?contentId=ATT82829.

3. Herdman T. H. and Kamitsuru S. (Eds.). NANDA International Nursing Diagnoses: Definitions and Classification 2018–2020 (11th ed.). Stuttgart, Germany: Thieme.

4. Wax, R.S., Christian, M.D. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. Can J Anesth/J Can Anesth 2020;67, 568–576.

5. Alves Dos Santos, N., Frota Cavalcante, T., de Oliveira Lopes et al. Profile of nursing diagnoses in patients with respiratory disorders. Investigacion y Educacion En Enfermeria, 2015;33(1), 112-118.

6. Moorhead, S., Jhonson, M., Maas, M. L., & Swanson, E. (2013). classificazione NOC dei risultati Infermieristici Misurazione dei risultati di salute (seconda ed.). casa editrice Ambrosiana.

7. Jhonson, M., Moorhead, S., Bulechek, G., Butcher, H., Maas, M., & Swanson, E. (2014). Collegamenti NANDA-I con NOC e NIC (seconda ed.). casa editrice Ambrosiana.

8. Butcher, H. K., Bulechek, G. M., Dochterman, J. M., & Wagner, C. M. (Eds.). (2018). Nursing Interventions Classification (NIC) (7th ed.). St. Louis: MO: Elsevier.

Angelo L'Erario
Luca L'Erario

INDAGINI DI LABORATORIO PER SARS-CoV-2: FOCUS SUI TEST IN USO

INTRODUZIONE E SCOPO DELL'ARTICOLO

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

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

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

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

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

IL VIRUS

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

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

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

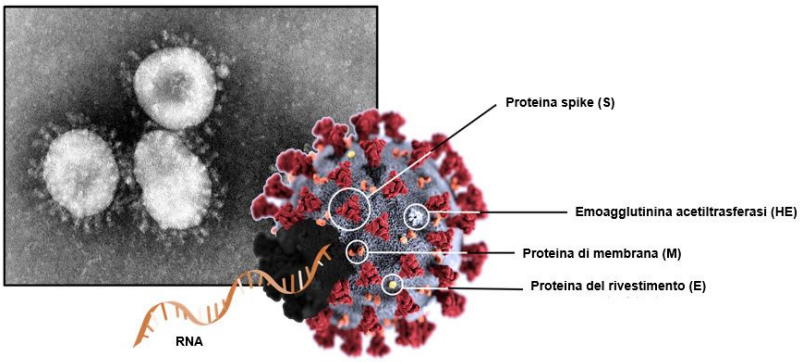
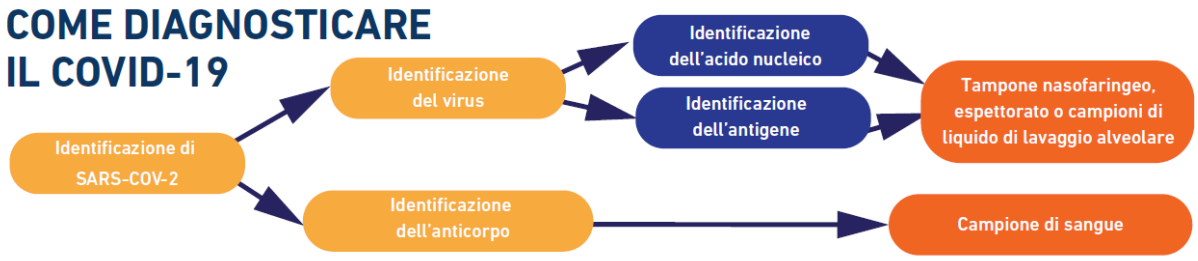


Figura 2. Struttura del virus

I TEST IN USO

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

Attualmente i test possono essere suddivisi in tre grandi gruppi: tampone molecolare, tampone antigenico rapido, test sierologici [(3) (4)].



• TEST MOLECOLARE

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

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

Recentemente è stato introdotto un nuovo Test Molecolare Salivare che viene effettuato con la raccolta di un campione di saliva, anziché con il solito tampone naso-oro-faringeo.

Si tratta di un test molecolare con prelievo non invasivo che permette al paziente di effettuare questa analisi anche in modalità auto-prelievo (in presenza di un sanitario) con raccolta della saliva tramite un pratico kit per la successiva analisi in laboratorio.

È un'alternativa altrettanto valida al tradizionale tampone naso-oro-faringeo, molto indicata anche per i bambini o per quei soggetti che si devono sottoporre frequentemente al test. L'analisi effettuata con il campione di saliva ha la stessa attendibilità del Tampone Molecolare naso-oro-faringeo.

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

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

• TEST ANTIGENICO

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

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

Questo "tampone rapido", è stato recentemente introdotto per le situazioni, per esempio nello

screening dei passeggeri negli aeroporti, dove è importante avere una risposta in tempi rapidi.

I test antigenici esistono in versione POCT (cioè si possono effettuare al sito del prelievo), e in versione "da laboratorio" (cioè richiedono attrezzature di laboratorio) [3] [4] [5].

- **TEST SIEROLOGICO CLASSICO**

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

Questo test, denominato anche ELISA o CLIA o IFA a secondo della tecnologia utilizzata, richiede un prelievo di sangue venoso, e viene effettuato presso laboratori specializzati [3] [4] [5].

- **TEST SIEROLOGICO RAPIDO**

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

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

L'affidabilità di questo tipo di test è tuttavia molto variabile, e l'Organizzazione Mondiale della Sanità attualmente non raccomanda l'utilizzo di questo tipo di test per la rilevazione di anticorpi nell'assistenza ai pazienti [3] [4] [5].

TEST MOLECOLARE MEDIANTE TAMPONE

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

Questa metodica permette di identificare in modo altamente specifico e sensibile uno o più geni bersaglio del virus presenti nel campione biologico e di misurare in tempo reale la concentrazione iniziale della sequenza target.

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

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

Viceversa, un alto valore di CT, ottenuto dopo numerosi cicli di amplificazione, indica una bassa quantità di target genico iniziale e quindi di genoma virale.

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

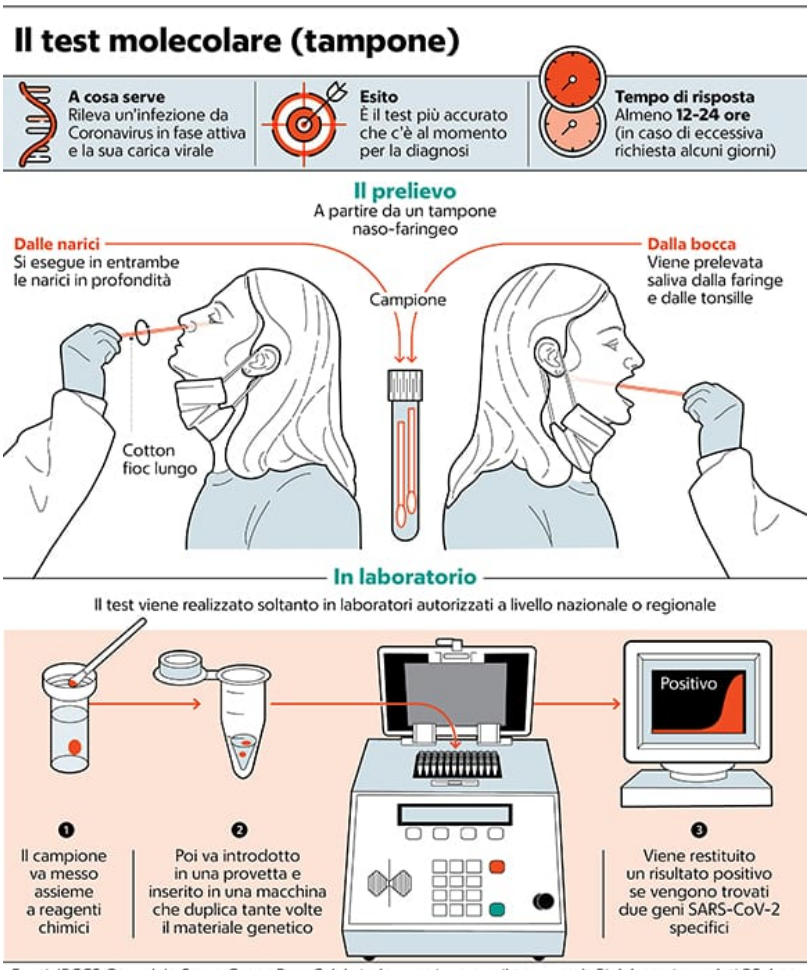
Per la complessità della metodica, la rilevazione di SARS-CoV-2 viene eseguita esclusivamente in laboratori specializzati con operatori esperti .

Il risultato può esser ottenuto in un minimo di 3-5 ore ma situazioni organizzative e logistiche possono

richiedere anche 1-2 giorni.
È necessario ricordare che ai fini della segnalazione dei casi nel sistema della sorveglianza integrata COVID-19, coordinata da ISS, vengono considerati solo i risultati positivi ottenuti tramite RT-Real Time PCR dai laboratori di riferimento regionali o dai laboratori identificati/autorizzati da questi (https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2- sorveglianza).

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

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



Tuttavia, la sensibilità risulta essere superiore al test antigenico.

TEST ANTIGENICO RAPIDO

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

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

A differenza dei test molecolari, però, i test antigenici rilevano la presenza del virus non tramite il suo acido nucleico ma tramite le sue proteine (antigeni).

Questi test contengono come substrato anticorpi specifici in grado di legarsi agli antigeni virali di SARS-CoV-2 ed il risultato della reazione antigene-anticorpo può essere direttamente visibile a occhio nudo o letto mediante una semplice apparecchiatura al "point of care" senza la necessità di essere effettuato in un laboratorio.

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

I test antigenici sono di tipo qualitativo (sì/no) e intercettano, tramite anticorpi policlonali o monoclonali, specifici peptidi (porzioni proteiche) della proteina S (Spike) o N (nucleocapside) presenti sulla superficie virale di SARS-CoV-2.

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

Per questo, i produttori di tali kit evidenziano che un risultato negativo del test non esclude la possibilità di un'infezione da SARS-CoV-2 e la negatività del campione, a fronte di forte sospetto di COVID-19, dovrebbe essere confermata mediante test molecolare.

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

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

- **TEST ANTIGENICO LATERAL FLOW (IMMUNO-CROMATOGRAFIA SU CARD) CON LETTURA VISIVA**

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

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

Una volta prelevato il campione e inserito nel pozzetto, questo reagisce con gli anticorpi sopra citati per formare un complesso.
La miscela viene assorbita, risale attraverso la membrana per azione capillare e interagisce con l'anticorpo monoclonale anti-SARS coronavirus di cui è rivestita la banda di rilevamento.
Se il campione contiene l'antigene SARS-CoV-2, la banda di rilevamento apparirà di colore violaceo-rosso che indica positività. In caso contrario, il risultato del test sarà negativo.

La cassetta del test contiene anche una banda di controllo qualità: C che apparirà di colore violaceo-rosso per tutti i test validi.
Se la banda di controllo qualità C non viene visualizzata, il risultato del test non può considerarsi valido anche se dovesse visualizzarsi la banda T. (**Figura 5.a**) [8] [9] [10].

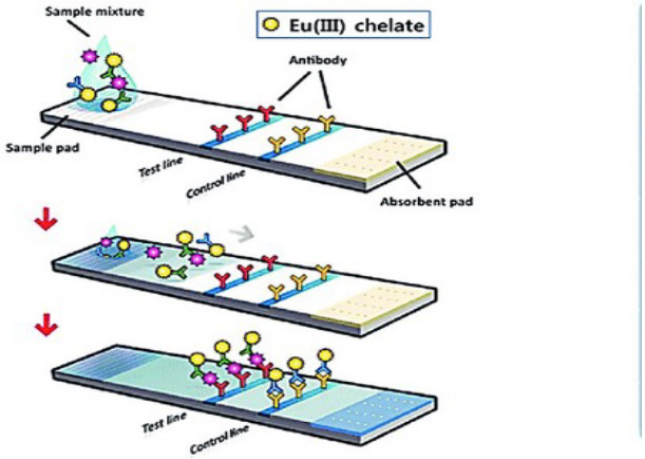


Figura 5.a. Test antigenico con lettura visiva

- **TEST ANTIGENICO LATERAL FLOW (IMMUNO-CROMATOGRAFIA SU CARD) CON LETTORE A IMMUNOFLUORESCENZA INDIRETTA (IFA)**

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

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

Più sono gli antigeni presenti nel campione, maggiore sarà il numero di complessi antigene-anticorpo che si verranno a formare con conseguente aumento dell'intensità del segnale di fluorescenza, emesso dagli anticorpi rivelatori, che viene, quindi, elaborato

dallo strumento utilizzato per l'esecuzione del test per determinare la concentrazione di antigene del virus SARS-CoV-2.
Il segnale viene, quindi, interpretato dall'analizzatore che visualizza poi il risultato "Positivo"/"Negativo" relativo al campione. (Figura 5.b) [8] [9] [10]

- **TEST IN MICROFLUIDICA CON LETTURA IN FLUORESCENZA (TEST DI TERZA GENERAZIONE)**

A differenza dei test immunocromatografici lateral flow, e dei test a lettura in fluorescenza, (designati rispettivamente test di prima e seconda generazione) il test denominato di terza generazione è un test immunologico a fluorescenza (FIA) in grado di rilevare in maniera rapida e qualitativa la presenza della proteina nucleocapside del virus in campioni umani prelevati tramite tamponi nasali, orofaringei o nasofaringei.
Le modalità di raccolta del campione sono del tutto analoghe a quelle dei test molecolari e degli altri test antigenici rapidi, ma i tempi di risposta sono molto brevi, anche più brevi dei classici test rapidi.

I test Covid di terza generazione sono quindi test innovativi, basati sulla tecnologia della microfluidica e processati tramite l'uso di un lettore a fluorescenza. In pochi minuti è possibile avere il risultato, la cui affidabilità è sovrapponibile all'analisi molecolare eseguita mediante PCR fino ad arrivare ad una soglia di rilevabilità pari ai 30/32 cicli di treshold (Ct) rilevabili dai termocilcatori attualmente in uso.

L'intensità del segnale di fluorescenza viene elaborato dallo strumento per determinare la concentrazione di antigene del virus SARS-CoV-2 il che significa che più alta è la fluorescenza, maggiore è la concentrazione di antigene SARS-COV-2 presente nel campione.

Il segnale viene quindi "interpretato" dall'analizzatore che visualizza il risultato e ci fornisce un valore numerico fornito dall'indice ICO o COI (indice di cut off) ottenuto dall'algoritmo dello strumento.

<risultato standard COVID-19 Ag (positivo/negativo)>

ICO (indice di cut-off)	Risultato
< 1	Negativo (-)
≥ 1	Positivo (+)

Tali test di ultima generazione (immunofluorescenza con lettura in microfluidica) sembrano mostrare risultati sovrapponibili ai saggi di RT-PCR (AMCLI Associazione Microbiologi Clinici Italiani Prot 01 -2021 "Indicazioni operative AMCLI su quesiti frequenti relativi alla diagnosi molecolare di infezione da SARS-CoV").

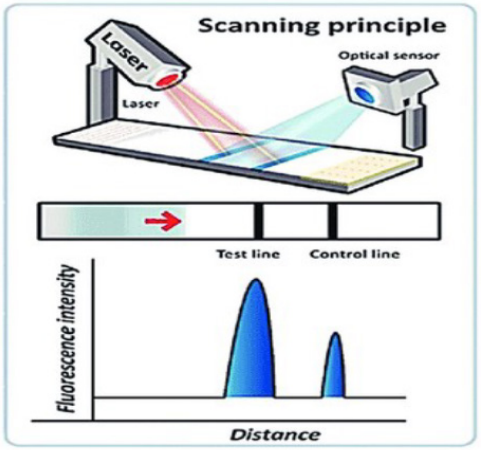


Figura 5.b. Strumentazione per dosaggio semiquantitativo IFA

I tempi di lettura dell'esame sono brevi, ma la sensibilità e specificità dei test di prima e seconda generazione tendono ad essere inferiori a quelli del test molecolare e variano sensibilmente in funzione del momento di prelievo del campione.

Nei casi in cui saggi antigenici rapidi di ultima generazione o test molecolare in RT-PCR non siano disponibile, o i tempi di risposta siano eccessivi, precludendone l'utilità clinica e/o di salute pubblica, si raccomanda il ricorso a test antigenici rapidi che abbiano i seguenti requisiti minimi di performance: ≥80% di sensibilità e ≥97% di specificità.

L'ECDC suggerisce, soprattutto in situazioni di bassa prevalenza di SARS-CoV-2/COVID-19, di utilizzare test con prestazioni più vicine alla RT-PCR, vale a dire sensibilità ≥90% e specificità ≥97%.

La Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND)(https://www.finddx.org/covid19/pipeline/?section=show-all#diag_tab) ha creato una piattaforma online con dati in continuo aggiornamento relativamente ai saggi per SARS-CoV-2 attualmente disponibili sin dalle prime fasi di sviluppo fino alla piena approvazione normativa [15].

Il test antigenico rappresenta un utile ausilio nella gestione e nel monitoraggio dell'infezione da SARS-CoV-2 in quanto il risultato positivo dipende da carica virale elevata. Se una persona ha una bassa quantità di virus, nel proprio corpo, il test potrebbe dare un risultato falso negativo non escludendo quindi l'infezione da SARS-CoV-2 in particolare in coloro che sono venuti a contatto col virus.

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

Forniscono solo un risultato iniziale del test di screening e devono essere eseguiti metodi diagnostici di follow-up più specifici per confermare l'infezione [(2)].

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

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

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

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

Anche il test salivare antigenico può essere elaborato nel giro di una decina di minuti e ricerca le proteine di superficie del virus all'interno della saliva.

In questo caso la precisione del test è però ancora più bassa, inferiore non solo al tampone normale, ma anche al tampone rapido.

La strada del test salivare sembrerebbe essere però quella giusta: è il test meno invasivo e più economico, ma richiederà ulteriori miglioramenti tecnici prima di poter essere impiegato in modo massiccio, tant'è che non è stato tutt'ora approvato per confermare la diagnosi di infezione da Sars-CoV-2 come per il caso del Test Molecolare Salivare descritto in precedenza .

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

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

CONFRONTO TRA TEST RAPIDO E DIAGNOSTICA MOLECOLARE

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

Tabella 5. Confronto tra test rapido e test molecolare

TEST SIEROLOGICI

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

Quando ci infettiamo il nostro organismo impiega alcuni giorni prima di produrre gli anticorpi specifici, che poi rimangono in circolazione per parecchio tempo dopo che l'infezione è stata superata ed il virus eliminato.
Una persona positiva al test sierologico potrebbe quindi non avere più una infezione in corso, e viceversa un risultato negativo del test sierologico non esclude che la persona sia positiva al virus perché si è infettata da poco.

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

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

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

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

In conclusione:

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

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

Tabella 6. Paragoni tecnici tra le tre tipologie di test

CONSIDERAZIONI GENERALI E CONCLUSIONI

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 pandemic v.1.0. Geneva: WHO; 2020.

2. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 test sensitivity — A strategy for containment. N Engl J Med 2020 Sep 30. DOI: 10.1056/NEJMp2025631.

3. European Commission. Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria (16 April 2020). Brussels: EC; 2020. https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805.

4. European Commission. COVID-19 in vitro diagnostic devices and test methods database. Brussels: EC; 2020. https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/).

5. Ministero della salute. Pandemia di COVID-19 – Aggiornamento delle indicazioni sui test diagnostici e sui criteri da adottare nella determinazione delle priorità. Aggiornamento delle indicazioni relative alla diagnosi di laboratorio (0011715-03/04/2020). Roma: Ministero della Salute; 2020.

6. Mancini F, Barbanti F, Scaturro M, et al. Laboratory management for SARS-CoV-2 detection: a user-friendly combination of the heat treatment approach and rt-Real-time PCR testing. Emerg Microb Infect. 2020;9(1):1393- 1396. DOI: 10.1080/22221751.2020.1775500.

7. Fomsgaard AS, Rosenstierne MW. An alternative workflow for molecular detection of SARS CoV-2 – escape from the NA extraction kit-shortage, Copenhagen. Denmark. Euro Surveill. 2020;25:2000398. doi: 10.2807/1560- 7917.ES.2020.25.14.2000398.

8. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related Coronavirus-2: a narrative review [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. Ann Intern Med. 2020:M201301 10.7326/M20-1301.

9. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). Atlanta, GA: CDC; 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html.

10. World Heald Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance. Geneva: WHO; 2020. https://www.who.int/publications/i/item/antigen- detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays.

11. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, Emperador D, Takwoingi Y, Cunningham J, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Taylor-Phillips S, Hooft L, Leeflang MMG, Spijker R, Van den Bruel A. Rapid, point of care antigen and molecular based tests for diagnosis of SARS CoV 2 infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD013705. DOI: 10.1002/14651858.CD013705.

12. Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. Braz J Infect Dis. 2020;S14138670(20):530029. DOI:10.1016/j.bjid.2020.04.003.

13. Russo A, Minichini C, Starace M, et al. Current status of laboratory Diagnosis for COVID-19: a narrative review.
Infect Drug Resist. 2020;13:2657-2665. doi:10.2147/IDR.S264020.

14. SARS-CoV-2 Diagnostic pipeline. https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/ .

15. Iss.it .

Vittorio Cerotto

GLI ACCESSI VENOSI: GESTIRE IL PRESENTE E ORGANIZZARE IL FUTURO

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

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

I pazienti settici e quelli con insufficienza respiratoria sono la categoria con maggiore necessità di gestione ottimizzata del patrimonio venoso; necessitano di somministrazioni endovenose multiple e di prelievi ematici multipli, venosi e arteriosi. Spesso sono vittima di numerosi tentativi di accesso da parte del personale sanitario, che esitano, se fallimentari, nella necessità di un professionista che sappia reperire, grazie all'ecografia, un vaso venoso centrale o periferico utilizzabile per le necessità diagnostico terapeutiche del paziente.

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

La pandemia di COVID-19 ha spinto in avanti questa problematica rendendola più evidente che in passato. La necessità di assicurare un accesso venoso stabile in pazienti con elevata contagiosità, la paura di trasmissione di malattia dal paziente all'operatore sanitario, il numero elevato di degenti che superi le capacità ricettive della struttura ospedaliera, l'onere di osservanza, nonostante la situazione, delle regole di prevenzione infezioni ospedaliere correlate a catetere venoso. Ognuno degli elementi citati chiede una risposta organizzata, proattiva. La massima resa con il minimo sforzo, senza negare la necessità di un background culturale scientifico in argomento che faccia da pietra angolare nel sostenere le scelte organizzative.

IL TEAM ACCESSI VASCOLARI

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

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

LE COMPETENZE [(2)]

- Padronanza dell'ecografo come elemento indispensabile per garantire manovre invasive sicure.
- Capacità ed esperienza dimostrabili nell'esecuzione di incannulamento ecoguidato dei principali vasi venosi di interesse nel limite delle possibilità professionali. Si svilupperà maggiore esperienza infermieristica negli accessi ai vasi profondi dell'arto superiore e maggior esperienza medica negli accessi ai vasi centrali del torace e del collo.

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

I PAZIENTI CON INFEZIONE DA COVID-19

Spesso i pazienti Covid19 positivi appaiono disidratati, provenendo da giorni di sintomi (quali febbre e diarrea) ed inadeguata nutrizione, comportando severe difficoltà nel reperimento di un adeguato accesso vascolare [(3)].
Inoltre, le condizioni di allettamento prolungato (spesso su barelle in Pronto Soccorso), portano frequentemente alla perdita dell'accesso vascolare difficilmente reperito.

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

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

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

Utilizzare un approccio proattivo in ambito di accessi vascolari durante questa emergenza ci ha portato a sviluppare un algoritmo di indirizzo che tenesse in considerazione tutti le problematiche di questa tipologia di pazienti [(4)].

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

CATETERE VENOSO CENTRALE O CATETERE VENOSO PERIFERICO?

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

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

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

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

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

LA SCELTA DEL SITO DI INGRESSO E DEL CATETERE

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

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

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

Preferibile evitare il sito giugulare, già gravato da un rischio infettivo e trombotico maggiore rispetto all'ingresso in zona infraclaveare.
Alcuni presidi per ventilazione non invasiva rendono difficile la gestione delle vie infusionali e poco pulita la gestione ordinaria del catetere venoso centrale che abbia ingresso nella zona del collo [(6)].

La presenza di una tracheostomia renderebbe inaccettabile il livello di rischio infettivo di un CICC con exit-site nella regione del collo; le vie infusionali sarebbero spesso a contatto con i capelli ed i peli e la medicazione adesiva necessaria per il fissaggio e la protezione del catetere avrebbe una superficie di appoggio "scomoda".
Ne deriverebbero: facilità di distacco della medicazione, mancato ruolo di protezione, maggiore incidenza di dislocazione catetere.

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

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

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

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

I Midline e le cannule periferiche lunghe fanno parte della categoria degli accessi venosi periferici; la scelta di questi presidi va ragionata sulla base del tipo di terapia endovenosa che il paziente riceve.
Se nel novero delle soluzioni somministrate compaiono frequentemente o quotidianamente nutrizione parenterale o sostanze note per avere PH estremi o osmolarità elevate, sarà meglio ricorrere a cateteri venosi con punta in distretto venoso centrale.

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

Non è oggetto di questo scritto guidare il lettore nella complessa valutazione che pesa la durata della terapia, la prospettiva di ricovero, l'eventuale

necessità di utilizzi domiciliari della via venosa, valutando anche il tipo di soluzioni e la frequenza con la quale esse vengano a contatto con gli endoteli. Corretto raccomandare il confronto con un professionista sanitario formato in questo campo per ottenere la scelta migliore per il paziente.

L'IMPIANTO

Raccomandate le massime protezioni di barriera per garantire la sterilità della procedura.
La vestizione dell'operatore è completa: camice chirurgico, copricapo, mascherina, guanti sterili, campo sterile testa-piedi. A questo allestimento "di base" si dovrà affiancare la presenza di DPI adeguati al rischio infettivo correlato alla patologia da Covid 19.

Preferibile l'utilizzo di pack procedurali per ridurre al minimo i tempi di esecuzione e quindi di esposizione degli operatori al rischio di contagio.

Controllo della corretta posizione della punta catetere attraverso tecnica con ECG intracavitario per evitare, laddove possibile, di coinvolgere altri professionisti (tecnico di radiologia) nell'esposizione al rischio di contagio.

LA GESTIONE E LA PREVENZIONE INFEZIONI

Fondamentale l'aspetto della manutenzione per rendere efficace la prevenzione infezioni ospedaliere associate a catetere venoso.

Necessaria formazione continua per uniformare tutto il personale sanitario nell'esecuzione di pratiche standard in totale asepsi e per contribuire a ridurre al minimo la spesa sanitaria correlata alle infezioni ospedaliere.

Al termine del testo due guide fotografiche che scandiscono i passaggi fondamentali della manutenzione cateteri venosi centrali e midline in caso di fissaggio del catetere con sutureless tradizionale o con ancoraggio sottocutaneo.

Fortemente raccomandato per ridurre l'incidenza di infezioni correlate a catetere venoso centrale (livello di evidenza IA) per i cateteri non tunnellizzati a breve termine nei pazienti adulti è l'impiego di medicazioni a rilascio modificato di clorexidina [(9)] in corrispondenza dell'exit site.
Raccomandata la sanificazione delle porte (hub) catetere prima di ogni utilizzo con soluzione alcolica al 70% o attraverso utilizzo dei "port protectors".

Da segnalare la possibilità di alzare il livello di efficacia della prevenzione infezioni estendendo le medicazioni a rilascio di clorexidina come copertura degli exit site dei Picc e delle cannule periferiche lunghe, dei cateteri totalmente impiantabili utilizzati come via infusionale durante degenza e delle cannule arteriose [(10)] .

COMPLICANZE TROMBOTICHE E COVID 19

Nella popolazione generale l'incidenza di trombosi da catetere è del 3-6% in base alle popolazioni considerate ed ai fattori di rischio [(11)] .
La patologia oncologica sposta l'incidenza verso i valori alti dell'intervallo [(12)] .

I Pazienti con infezione da Covid 19 presentano frequentemente uno stato di ipercoagulabilità [(13)], per questo sono esposti a rischio aumentato di sviluppare patologia trombotica.

Consigliabile orientarsi attraverso i valori del d-dimero e valutazione ecografica quotidiana degli accessi ricercando eventuali segni precoci di trombosi attraverso la valutazione ecografica CUS (Compression UltraSound) [(14)].

Ad oggi, la raccomandazione di somministrazione eparinica in pazienti con infezione da Covid 19, si limita ai dosaggi profilattici in assenza di tromboembolismo venoso (100U/kg mono somministrazione) [(15)] [(16)] .

Resta fondamentale un'elevata frequenza di controlli ecografici (CUS) per identificare precocemente eventuali trombosi venose catetere-correlate.

Gestione e Medicazione Picc/CVC

Sostituire la medicazione standard, composta da sutureless, needless e semipermeabile, ogni 7 giorni o immediatamente se sporca, bagnata o staccata.

In presenza di medicazione con garza sostituire entro 48 ore. In caso di CVC standard a breve termine non tunnellizzato utilizzare, SEMPRE, medicazioni a rilascio di clorexidina.

1 Lavarsi le mani con sapone medicato (60'') o gel con clorexidina (20'')

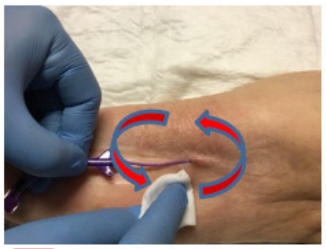
2 Indossare guanti monouso non sterili in nitrile

3 Frizionare il needless per almeno 15 secondi con garza imbevuta di soluzione alcolica 70%

4 Controllare il ritorno ematico e lavare il Picc/CVC con 20 ml di soluzione fisiologica (boli rapidi da 3 ml)

5 Fissare esternamente il Picc/CVC con un cerotto (opzionale). Sostituire il needless sanificando il cono luer lock attraverso scrubbing per almeno 15

6 Rimuovere la vecchia medicazione garantendo l'immobilità del catetere

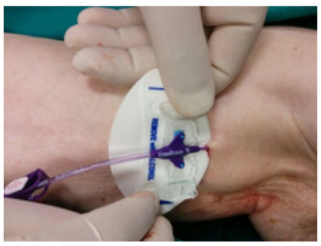


7 Disinfettare l'exit-site ed almeno 10 cm di area circostante con clorexidina 2%; abbiate cura di passare anche sotto il catetere.

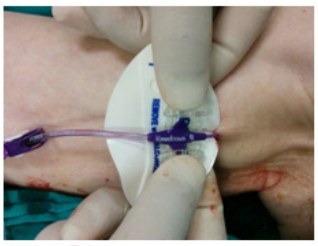
8 La disinfezione dell'exit site può essere ripetuta con guanti sterili. Considerare appropriati almeno 20 secondi

9 Lavarsi le mani con sapone medicato (60'') o gel con clorexidina (20'')

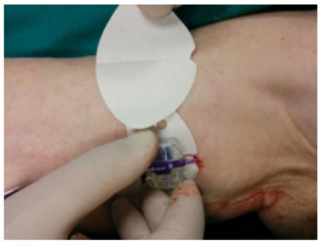
10 Indossare guanti sterili



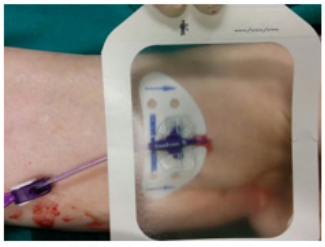
11 Ingaggio del catetere nel presidio di fissaggio



12 Blocco del catetere nel presidio di fissaggio

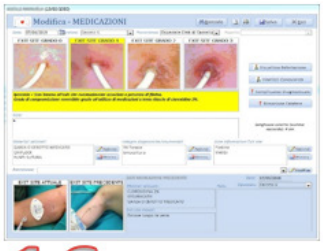


13 Incollare alla cute il sutureless quando è già solidale al catetere



14 L'exit site del catetere deve essere il centro della medicazione semipermeabile

15 Medicazioni a rilascio Clorexidina 2% nei CICC non tunnellizzati a breve termine; valutare utilizzo di presidi specifici in base al rischio infettivo



16 Rimozione guanti, igiene delle mani, datare la medicazione, registrare la procedura

Gestione e Medicazione Picc con Securacath®

Sostituire la medicazione standard, composta da needless e semipermeabile, ogni 7 giorni o immediatamente se sporca, bagnata o staccata.
In presenza di medicazione con garza sostituire entro 48 ore. In caso di CVC standard a breve termine non tunnellizzato utilizzare, SEMPRE, medicazioni a rilascio di clorexidina.

1 Lavarsi le mani con sapone medicato (60'') o gel con clorexidina (20'')

2 Indossare guanti monouso non sterili in nitrile

3 Frizionare il needless per almeno 15 secondi con garza imbevuta di soluzione alcolica 70%

4 Controllare il ritorno ematico e lavare il Picc/CVC con 20 ml di soluzione fisiologica (boli rapidi da 3 ml)

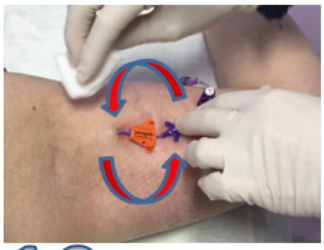
5 Rimuovere il semipermeabile garantendo la fissità del catetere ed utilizzando il disinfettante alcolico per facilitarne il distacco. Assicurarsi che non rimangano residui di colla o parti di medicazione residue.

6 Rimuovere guanti non sterili

7 Lavaggio mani con gel idroalcolico (20'')

8 Indossare guanti sterili

9 Non rimuovere o smontare il Securacath, cercare di evitare rotazioni e/o trazioni che possono risultare dolorose per i pazienti



10 Disinfettare con garza sterile l'area dell'exit-site avendo cura di passare sotto il catetere

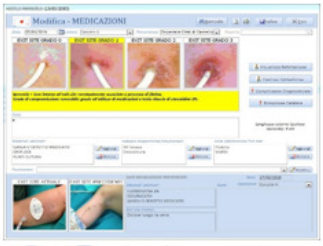
11 In caso di presenza di decubiti utilizzare idrocolloide evitando di inserire spessori elevati sotto il securacath

12 Posizionare il nuovo semipermeabile avendo al centro della medicazione l'exit site

13 Sostituire il needless sanificando il cono luer del catetere con disinfettante.

14 Inserire il port protector solo in casi selezionati (accesso al catetere almeno settimanale)

15 Medicazioni a rilascio Clorexidina 2% nei CICC non tunnellizzati a breve termine; valutare utilizzo di presidi specifici in base al rischio infettivo



16 Rimozione guanti, igiene delle mani, datare la medicazione, registrare la procedura avendo cura di indicare Exit Site Score e cm esterni catetere

BIBLIOGRAFIA

1. Buone Pratiche Cliniche SIAARTI per gli Accessi Vascolari. 04/10/2018 www.siaarti.it/standardclinici.

2. Ricardo Franco-Sadud, Daniel Schnobrich et all. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Central and Peripheral Vascular Access in Adults. Journal of Hospital Medicine 2019;14:E1-E22, A Position Statement of the Society of Hospital Medicine.

3. Gruppo di Studio Ospedali Niguarda Cà Granda e Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Milano Indicazioni per il trattamento di pazienti critici intubati e ventilati per COVID19.. 15/03/2020.

4. Davide Vailati, Giorgia Montrucchio, Vittorio Cerotto, Giuseppe Capozzoli, Fabio Gori, Flavia Petrini and Luca Brazzi; on behalf of the Italian Society of Anesthesia and Intensive Care (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, SIAARTI) Choice and management of vascular access in the context of COVID-19 outbreak in Italy: Recommendations from clinical practice. J of Vascular Access 2020.

5. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). Clin Nutr. 2009;28:365-377.

6. Jean-Jacques Parienti, Nicolas Mongardon, Bruno Mégarbane, Jean-Paul Mira, Pierre Kalfon, Antoine Gros, Sophie Marqué, Marie Thuong, Véronique Pottier, Michel Ramakers, Benoît Savary, Amélie Seguin, Xavier Valette, Nicolas Terzi, Bertrand Sauneuf, Vincent Cattoir, Leonard A. Mermel, and Damien du Cheyron, for the 3SITES Study Group. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. NEJM 2015;373:1220-9

7. Parienti JJ, Thirion M, Mègarbane B et al. Femoral vs Jugular Venous Catheterization and Risk of Nosocomial Events in Adults Requiring Acute Renal Replacement Therapy. A Randomized Controlled Trial – JAMA 2008; 299: 2413-22.

8. Valentin David, Niki Christou, Pauline Etienne, Martine Almeida, Alexia Roux, Abdelkader Taibi and Muriel Mathonnet. Extravasation of Noncytotoxic Drugs Annals of Pharmacotherapy 2020; 00: 1–11. DOI: 10.1177/1060028020903406.

9. 2017 Updated Recommendations on the Use of Chlorhexidine-Impregnated Dressings for Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/c-i-dressings/index.html.

10. Eggimann P, Pagani JL, Dupuis-Lozeron E, Ms BE, Thévenin MJ, Joseph C, Revelly JP, Que YA. Sustained reduction of catheter-associated bloodstream infections with enhancement of catheter bundle by chlorhexidine dressings over 11 years. Intensive Care Med. 2019 Jun;45(6):823-833. doi: 10.1007/s00134-019-05617-x. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30997542; PMCID: PMC6534662.

11. Francisco Jose´ Munoz Patrick Mismetti, Renzo Poggio, Reina Valle, Manuel Barro´n, Mari´a Guil and Manuel Monreal, for the RIETE Investigators. Clinical Outcome of Patients With Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis Results From the RIETE Registry. CHEST 2008; 133:143–148.

12. Lucy Haggstrom, Gurdeep Parmar and Daniel Brungs. Central Venous Catheter Thrombosis in Cancer: A Multi-Centre Retrospective Study Investigating Risk Factors and Contemporary Trends in Management. Clinical Medicine Insights: Oncology 2020; 14: 1-6.

13. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM et al. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020.

14. Noémie Kraaijpoel, Nick van Es, Ettore Porreca, Harry R. Büller, Marcello Di Nisio. The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: A review of the literature. Thrombosis Research 156 (2017) 54–59.

15. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. N Engl J Med. 2021;385(9):790-802. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34351721.

16. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with COVID-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. BMJ. 2021;375:n2400. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34649864.

Roberta Di Rosa

COVID 19 - TERAPIE FARMACOLOGICHE

INTRODUZIONE

Secondo i dati OMS alla data del 31 gennaio 2022 sono stati registrati nel mondo piu di 375 milioni di casi di infezione da virus SARS-CoV-2, e più di 5,6 milioni di decessi.

Nei paesi industrializzati la somministrazione di circa 10 milioni di dosi di vaccino ha ottenuto un sostanziale impatto, riducendo il numero di casi gravi e le ospedalizzazioni ; aree di incertezza permangono sulla effettiva durata della protezione vaccinale e sull'efficacia nei confronti delle varianti virali emergenti. Inoltre a causa del limitato accesso alla vaccinazione una larga parte della popolazione mondiale resta vulnerabile nei confronti del virus. Viene pertanto ribadita la necessita di disporre di trattamenti di provata efficacia nei confronti di Covid 19, e nel contempo di sgombrare il campo dalla riproposizione di farmaci e protocolli dimostratisi inefficaci (se non dannosi) in trials clinici randomizzati o mai validati in tale contesto.

Negli ultimi 2 anni sono state attivate ampie piattaforme di ricerca internazionale (RECOVERY, WHO SOLIDARITY, REMAP-CAP, ACTIV….) che hanno incluso piu di 5000 sperimentazioni cliniche e reclutato numeri elevati di pazienti.

La continua evoluzione nel panorama di conoscenze necessita di una interpretazione affidabile e di una rapida traduzione in linee guida validate e protocolli applicabili nel contesto clinico.

A tale scopo sul sito web del WHO viene pubblicata una revisione aggiornata e sistematica delle informazioni più rilevanti sulle sperimentazioni in corso, e dei relativi livelli di evidenza (dalla prima versione del settembre 2020 all'ottava versione pubblicata a gennaio 2022)[(1)] .

Sul piano nazionale l''AIFA svolge una analoga funzione con pubblicazioni nella sezione Emergenza COVID-19 (https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19) [(2)] .

Una premessa fondamentale e che la selezione nell'ambito del trattamenti va operata in base alla gravita clinica, di cui si riporta la attuale classificazione secondo WHO [(1)] .

COVID-19 critico: presenza di Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) , sepsi, shock settico o altre condizioni che richiedano terapie di sostegno vitale come ventilazione meccanica invasiva o non invasiva (VM) o terapia vasopressoria.
COVID-19 grave: presenza di uno qualsiasi tra: Saturazione O_2 inferiore al 90% in aria ambiente, Polmonite, insufficienza respiratoria grave.
COVID-19 non grave: assenza di qualsiasi criterio per COVID-19 grave o critico.

PAZIENTI A GESTIONE DOMICILIARE

Per i pazienti con malattia lieve e moderata per i quali è possibile il trattamento a domicilio si suggerisce esclusivamente una terapia sintomatica a base di paracetamolo o antinfiammatori non steroidei in caso di febbre, malessere, artromialgie (ultimo aggiornamento AIFA del 28 gennaio 2022).

L'uso dei **corticosteroidi** (CS) non è consigliato ma può essere preso in considerazione nei casi che presentano un deterioramento dei parametri relativi alla saturazione di O_2, mentre la profilassi degli eventi trombo-embolici mediante le **eparine** a basso peso molecolare è raccomandato esclusivamente in caso di ridotta mobilità e per l'intera durata della stessa.

Nei pazienti non ospedalizzati con COVID-19 lieve/moderato esistono ulteriori presidi terapeutici consigliati in presenza di fattori di rischio di evoluzione in malattia severa quali:

a. Patologia oncoematologica in fase attiva;
b. Insufficienza renale cronica (esclusa dialisi o GFR <30 mL/min/1.73 m2);
c. Broncopneumopatia cronica ostruttiva grave;
d. Immunodeficienza primaria o acquisita;
e. Obesità (Body Mass Index ≥30);
f. Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia);
g. Diabete mellito non compensato;

In presenza anche di uno solo tra le patologie elencate sono stati autorizzati dall'AIFA **3 antivirali** (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir).

Il remdesivir (Veklury), analogo nucleotidico dell'adenosina), ha ottenuto nel dicembre 2021 indicazione relativa al trattamento ambulatoriale in pazienti che presentano un aumentato rischio di sviluppare malattia severa, da iniziare prima possibile e comunque entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi [(2)].

Nell'ambito delle linee guida del WHO aggiornate a gennaio 2022 viene espressa invece una debole raccomandazione a sfavore dell'utilizzo di Remdesivir sia in ambito domiciliare che nosocomiale in qualsiasi fase di malattia, in quanto, come verra piu estesamente riportato piu avanti, negli studi clinici randomizzati (RCT) non sono emersi dati consolidati che ne dimostrino il beneficio [(3) (4)].

Sempre per i pazienti domiciliari EMA ha autorizzato l'associazione di due principi attivi, nirmatrelvir e ritonavir (**PaxlovidR**): il primo riduce la replicazione virale e il secondo non possiede attivita antivirale diretta ma prolunga l'azione di nirmatrelvir.

Il **molnupiravir (Lagevrio)**, profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina, non è stato ancora autorizzato da EMA, ma disponibile ai sensi del'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 26 novembre 2021).

Entrambi sono farmaci orali e devono essere assunti non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi per 5 giorni: I dati a supporto della efficacia sono limitati agli studi registrativi; si attende la validazione in piu ampi RCTs [(5) (6)].

Sempre in caso di malattia da Covid 19 lieve-moderata in soggetti non ospedalizzati è possibile la somministrazione di **anticorpi monoclonali** diretti contro la proteina spike,[(1) (2)] nei pazienti che presentino i seguenti fattori di rischio evolutivo in malattia grave o critica :

a. eta >65 anni;
b. obesita (Body Mass Index ≥30);
c. insufficienza renale cronica, inclusa dialisi;
d. diabete mellito non controllato o con complicanze;
e. immunodeficienza primitiva o secondaria;
f. malattia cardio-cerebrovascolare;
g. broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica;
h. epatopatia cronica;
i. emoglobinopatie;
j. patologie neurodegenerative o del neurosviluppo;

In Italia sono disponibili **sotrovimab** e 2 associazioni **casirivimab/imdevimab**, e **bamlanivimab/etesevimab**.
I primi 2 trattamenti sono stati gia autorizzati dall'EMA, mentre l'associazione bamlanivimab/etesevimab, è disponibile ai sensi del'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021) [(7) (8) (9)].

Vanno somministrati in unica dose non oltre 7gg dall'esordio dei sintomi.
E' possibile superare tale termine in soggetti con immunodeficienza, prolungata positivita al tampone molecolare e sierologia per SARS-CoV-2 persistentemente negativa.

Va ribadito che gli anticorpi monoclonali hanno attività differenti contro le varianti virali; sotrovimab e l'unico monoclonale che mantiene attivita neutralizzante nei confronti di Omicron, mentre l'associazione bamlanivimab/etesevimab presenta attivita neutralizzante ridotta anche nei confronti delle varianti Beta e Gamma [(10)].

Pertanto, la epidemiologia locale e la diversa prevalenza regionale delle varianti deve essere tenuta in conto quando si seleziona un particolare prodotto.

PAZIENTI OSPEDALIZZATI

Nel trattamento dei soggetti **ospedalizzati** con COVID-19 che necessitano di ossigenoterapia (con o senza ventilazione meccanica) l'attuale standard di cura è rappresentato dall'utilizzo di **corticosteroidi** ed **eparina**.
Il desametasone e l'unico trattamento farmacologico che ha prodotto riduzione della mortalità in studi clinici randomizzati (RECOVERY e SOLIDARITY) e in una metanalisi degli studi disponibili [(11) (12)].

Il beneficio clinico è riportato, seppure con evidenze scientifiche di minor peso, in protocolli che utilizzano altri corticosteroidi, suggerendo un effetto complessivo di classe. Il dosaggio consigliato e di Desametasone 6 mg/ die endovena o orale per 7-10 gg (o di dosaggi equivalente per altri CS) [(13) (14)].

L'utilizzo di eparine a basso peso molecolare è raccomandato sia per la profilassi degli eventi trombo-embolici da ridotta mobilità che nelle fasi avanzate della malattia (tempesta citochinica) per il controllo degli effetti procoagulanti, sempre a dosaggio profilattico mentre i dosaggi medio alti vanno riservati alla terapia di fenomeni trombotici o trombo embolici [(1) (2)].

Tra gli antivirali, come anticipato, per **Remdesivir** gli RCTs concordano sulla mancanza di efficacia di nei pazienti piu gravi (in ossigeno ad alti flussi, ventilazione meccanica -non invasiva/invasiva- o ECMO) [(3)].
Nello studio registrativo ACTT- 1 è stata dimostrata una riduzione del tempo di recupero e della mortalita limitatamente al sottogruppo di pazienti in ossigenoterapia standard, risultato peraltro non confermato da altro studio (Solidarity) e dalla metanalisi condotta dal WHO [(15)].

Per tale motivo il farmaco puo essere considerato, dopo accurata valutazione del rapporto benefici/ rischi, esclusivamente in casi selezionati di polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia standard, con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni. (nelle linee guida WHO raccomandazione negativa debole) [(1)].

Tra gli anticorpi monoclonali precedentemente citati la combinazione Casirivimab e imdevimab, è stata autorizzata dal'AIFA, anche per il trattamento dei pazienti ospedalizzati che presentano sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2, non in ossigenoterapia ad alti flussi e non in ventilazione meccanica.
Nello studio RECOVERY, l'utilizzo della combinazione ha prodotto [(2) (8)] nella popolazione sieronegativa, un beneficio clinico significativo su progressione clinica, mortalita, e tempi di degenza [(9)].

Nell'ambito dei presidi terapeutici raccomandati nell'infezione grave o critica da SARS-CoV-2 un campo in rapida evoluzione è costituito dalle terapie immunomodulanti [(16)].
Le linee guida del WHO hanno formulato una forte raccomandazione, sempre in associazione ai CS, a favore sia degli inibitori dell'interleukina 6 (*IL-6*) tocilizumab e sarilumab che, tra gli inibitori delle *Janus kinasi* (JAK), del Baricitinib [(1)].

Tocilizumab (Roactemra) e Sarilumab (Kevzara), sono anticorpi monoclonali umanizzati diretti contro i recettori dell'*IL-6*, largamente utilizzati per il trattamento dell'Artrite reumatoide.

Somministrati per via venosa, hanno entrambi dimostrato riduzione della mortalità e della durata della VM o del supporto cardiovascolare in studi di elevata qualità metodologica (RECOVERY e REMAP-CAP per tocilizumab, braccio limitato a 44 pazienti in REMAP-CAP per sarilumab); permangono aree di incertezza riguardo a potenziali eventi avversi (principalmente infezioni) [(17) (18) (19)].
Secondo lee linee guida AIFA sono candidabili al trattamento:
a) pazienti in terapia intensiva da meno di 24/48 ore in VM o ossigeno ad alti flussi;
b) pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono VM non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (PCR≥75 mg/L);
c) pazienti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici;

Il baricitinib (Olumiant) è un inibitore selettivo dei recettori *JAK1 / JAK2*, autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide e della dermatite atopica.
Viene raccomandato secondo WHO e AIFA per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica [(1) (2)].
L'utilizzo di questo farmaco e stato associato ad un beneficio clinico significativo in termini di mortalita e recupero clinico in due trial clinici randomizza (ACTT-2 E COV-BARRIER) [(20)] .
Per altri *JAK* inibitori, tofacitinib e ruloxitinib, non si e ancora ottenuta evidenza in RCTs [(21) (22)].

Nell'ambito degli immunomodulanti la selezione tra inibitori dell' *IL6* o del baricitinib, che non possono essere utilizzati in combinazione, viene correlata alla disponibilita locale dei farmaci e al contesto clinico.

Una ulteriore menzione tra gli immunomodulanti va fatta per ANAKINRA (Kineret) antagonista del recettore dell'IL-1 autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide, e di diverse sindromi autoinfiammatorie (febbri periodiche associate alla criopirina (CAPS), febbre mediterranea familiare e malattia di Still).

Secondo le linee guida AIFA anakinra puo essere considerato per il trattamento di soggetti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con pO2/FiO2>150, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) in presenza di livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ≥ 6ng/ml, considerato un predittore di outcome sfavorevole [(2) (23) (24)].

Ulteriori studi sono necessari per confermare la validità di questo biomarcatore nell'identificare il sottogruppo di pazienti che possono giovarsi del trattamento.

Tra i diversi trattamenti proposti nel corso dei primi 2 anni di pandemia, vi sono da registrare anche esclusioni "eccellenti".

In particolare secondo le linee guida WHO:
a) clorochina o idrossiclorochina non costituiscono una profilassi o un trattamento raccomandato in nessuna fase della malattia da COVID 19; una serie di studi clinici randomizzati ne ha dimostrato la sostanziale inefficacia a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppure non gravi. [(25) (26) (27)] ;
b) non è raccomandato l'utilizzo della combinazione Lopinavir-ritonavir [(25)] ;
c) non è raccomandato l'uso di antibiotici (azitromicina in particolare) se non in presenza del sospetto di una superinfezione batterica [(27)] ;
d) non esistono dati a favore per l'ivermectina; il WHO ne consente l'uso solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche [(1) (26)] ;

Analogamente per il plasma da convalescenti viene espressa una forte raccomandazione contro l'uso nelle fasi lieve e moderate di malattia; in mancanza di evidenze persiste una raccomandazione a sfavore anche in stadi piu avanzati di malattia; si ribadiscono inoltre le difficolta legate all'approvvigionamento stoccaggio e mancanza di standardizzazione delle preparazioni e i possibili eventi avversi; per il WHO la possibilita di utilizzo è limitata in ambito di sperimentazioni cliniche [(28) (29)].

BIBLIOGRAFIA

1. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Available: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1.

2. Emergenza COVID-19 https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19.

3. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395(10236):1569-1578.

4. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(11):1048-1057.

5. Mahase E: Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports..BMJ. 2021 Nov 8;375:n2713.

6. Couzin-Frankel J: Antiviral pills could change pandemic's course. .Science. 2021 Nov 12;374(6569):799-800.

7. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384:238-51,

8. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group: A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384.

9. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group : Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2021;S1473-3099(21):00751-9.

10. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. : Reduced neutralization of SARS-CoV-2 omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies. medRxiv 2021; preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432 .

11. RECOVERY Collaborative Group : Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. New Eng J Med 2020;384(8):693-704.

12. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators : Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. JAMA 2020;324(14):1317-1329.

13. Ko JJ, Wu C, Mehta N, et al. A comparison of methylprednisolone and dexamethasone in intensive care patients with COVID-19. J Intensive Care Med 2021;36:673-80,

14. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT)Working Group : Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA 2020;324(13):1330-1341.

15. Elsawah HK, Elsokary MA, Abdallah MS, ElShafie AH: Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. .Rev Med Virol. 2021 Jul;31(4):e2187.

16. Alunno A, Najm A, Mariette X. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. Ann Rheum Dis 2021;80, (6):803-815.

17. Gordon AC, Mouncey PR, et al., REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384:1491-50.

18. Shankar-Hari M, Vale CL, et al., WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. JAMA 2021;326:499-518.

19. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;9:522-32 .

20. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;9(12):1407-1418.

21. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;9:522-32 .

22. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;9(12):1407-1418.

23. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;9:522-32 .

24. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;9(12):1407-1418.

21. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. : Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2020;146(1):137-146.

22. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. : Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. New Eng J Med 2021;385(5):406-415.

23. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med 2021; 27(10):1752-1760 .

24. Tharaux P-L, Pialoux G, Pavot A, et al. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021;9:295-304,

25. Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, et al. Effect of early treatment with hydroxychloroquine or lopinavir and ritonavir on risk of hospitalization among patients with COVID-19: the together randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2021;4:e216468 .

26. Galan LEB, Santos NMD, Asato MS, et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. Pathog Glob Health 2021;115:235-42 .

27. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, et al Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan;27(1):19-27.

28. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (recovery): a randomised controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397:2049-59.

29. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. : Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; 460-470.

Ugo Paliani
Lorenzo Alunni
Alessandro Marchesi
Francesca Piacenti
Mario Griselli

(versione aggiornata del 01/02/2022)

SARS-CoV-2: FARMACI INUTILI, POTENZIALMENTE UTILI, UTILI

Premessa fondamentale è quella di ricordare l'importanza della prevenzione, in particolar modo attraverso l'uso delle mascherine FFP2 soprattutto in ambienti chiusi; quest'ultime si sono dimostrate ad oggi, sulla scorta di numerosi trials anche recentissimi, il presidio più efficace per ostacolare la diffusione del contagio virale.

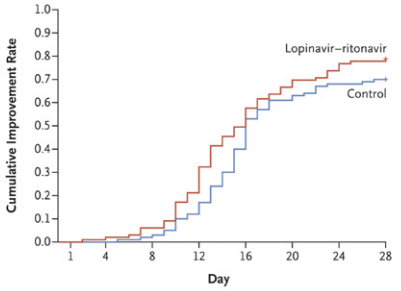
Detto ciò, all'interno di questo articolo andremo a esaminare quelle che sono le attuali evidenze scientifiche apparse in letteratura internazionale sul trattamento farmacologico dell'infezione da Sars-Cov2, basandoci per lo più sulle prestigiose Linee Guida Statunitensi elaborate dal panel dell'NIH.

FARMACI INUTILI

LOPINAVIR/RITONAVIR

Il panel di NIH dà una raccomandazione contraria al suo utilizzo (Recommendation Rating AI).

Tale raccomandazione è supportata da un RCT pubblicato sul NEJM[(1)], il primo espletato in piena pandemia, su 200 pazienti cinesi affetti da una forma severa di Covid-19; a fronte di un 20% totale di eventi avversi gastrointestinali verificatisi nel braccio lopinavir/ritonavir non si sono registrate a 28 giorni dalla randomizzazione differenze statisticamente significative in termini di miglioramento clinico e tasso di mortalità tra l'antivirale vs placebo.



Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.

IDROSSICLOROCHINA

Anche per tale antimalarico il panel dà una raccomandazione fortemente contraria al suo utilizzo sia nei pazienti ospedalizzati che in quelli non ospedalizzati, con o senza azitromicina associata (Recommendation Rating AI).

Prima di parlare dell'enorme mole di dati scientifici che hanno portato a tale raccomandazione negativa è doveroso fare alcune considerazioni di carattere generale:
1) L'infezione da Sars-cov2 è gravata di per sé da un elevato rischio di sviluppare aritmie potenzialmente letali;
2) L'idrossiclorochina, come è noto da molti anni e soprattutto per dosaggi elevati, può promuovere di per sè un prolungamento del QT;
3) Pazienti colpiti dalla infezione sono spesso portatori di comorbidità che possono essere esse stesse motivo di prolungamento del QT: ipokaliemia, età>65 anni, diabete mellito, IRC, diarrea, scompenso cardiaco, FA.

Il 23 aprile 2020 l'EMA emana un alert[(2)] sull'idrossiclorochina che invita i medici a porre una particolare attenzione non solo relativamente ai problemi aritmici correlabili al farmaco ma anche nei confronti di quelli renali, epatici, delle crisi comiziali e delle ipoglicemie, citati da recenti studi clinici.

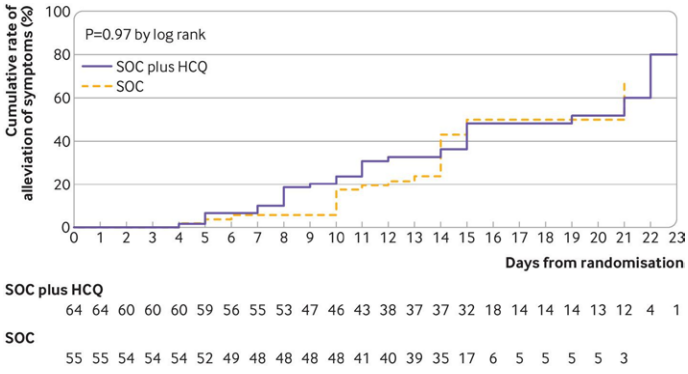
Tale reminder è stato confermato dall'FDA[(3)] il dì seguente che si è pronunciata apertamente contro l'utilizzo dell'idrossiclorochina "outside of the hospital" poichè nei pazienti trattati coi dosaggi elevati di solito utilizzati nell'infezione da Sars-Cov-2, viene consigliato uno stretto monitoraggio di ECG oltre che di elettroliti, funzionalità epatica e renale, tutto ciò logicamente di difficile attuazione a casa del paziente.

Da segnalare altresì, alcuni giorni prima dell'emanazione degli alerts suddetti di FDA ed EMA, che la famosa piattaforma di preprint "MedRxiv"[4], mostrava un'interessante analisi retrospettiva condotta su quasi 400 veterani statunitensi ricoverati per Covid-19, categorizzati per farmaci assunti durante la degenza; in tali pazienti si registrava un significativo incremento del "rischio di morte per qualsiasi causa" nel gruppo utilizzante idrossiclorochina, (adjusted HR, 2.61; 95% CI, 1.10 to 6.17; P=0.03) rispetto agli altri 2 gruppi utilizzanti l'associazione idrossiclorochina + azitromicina e non idrossiclorochina.

Tabella 2. Fattori di rischio che predispongono alle aritmie da farmaci.

Sesso femminile	Ipokaliemia	Extrasistolia cardiaca frequente
Età >65 anni	Ipomagnesiemia	Fibrillazione atriale
Diabete non controllato	Ipercalcemia	Intervallo QT di base allungato
Diarrea ricorrente	Edema cerebrale	Sindrome del QT lungo
Malassorbimento	Emorragia cerebrale	J-wave pattern
Malnutrizione	Scompenso cardiaco e diuretico	Bradiaritmia di base
Cirrosi scompensata	Cardiopatia di base	Ipotermia
Insufficienza renale cronica grave	Cardiopatia ischemica attiva	Farmaci che allungano QT

Alcune settimane più tardi JAMA[5] pubblicava uno studio di coorte retrospettivo su più di 1400 pz ospedalizzati a New York per Covid-19 evidenziando che il trattamento con HCQ associato o meno ad azitromicina non era associato ad una significativa riduzione dell'in-hospital mortality.



Il British Medical Journal[6] alcuni giorni più tardi ci ha detto un'altra cosa fondamentale su un trial randomizzato in 150 pazienti ospedalizzati per una forma non grave di Covid-19 e cioè che l'esposizione ad idrossiclorochina dava adito ad una simile probabilità di eliminazione virale rispetto allo "standard of care cioè in soldoni non migliora l'eliminazione del virus rispetto alla "usual therapy".

Sempre dalle pagine del BMJ[7], un altro studio osservazionale comparativo che veniva pubblicato lo stesso giorno su 180 pazienti con una forma grave di Covid-19 ci segnalava che l'idrossiclorochina non riduceva i trasferimenti dei pazienti in terapia intensiva (ICU) e nemmeno la loro mortalità a distanza di 21gg dal ricovero iniziale.

Un mese più tardi veniva pubblicato sul New England of Medicine[8], uno studio osservazionale su più di 1400 pz che evidenziava come il rischio di intubazione o morte non era significativamente più alto né più basso nei pazienti riceventi idrossiclorochina rispetto a coloro che non lo avevano assunta.

Un altro trial randomizzato pubblicato su Annals of Internal of Medicine[9] su circa 500 pz non ospedalizzati in fase precoce di diagnosi di malattia covid-19, evidenziava come l'idrossiclorochina non riducesse significativamente la severità dei sintomi, rispetto alla "usual care".

La parola fine sull'utilizzo dell'idrossiclorochina nel Covid-19 è stata messa perentoriamente dall'OMS il 26/05/2020, data in cui il massimo Ente Regolatorio pone il divieto di utilizzo di tale molecola in tale affezione.
Da allora una conferma dell'inutilità del farmaco nell'infezione da Sars-CoV-2 ce la fornisce una recente ed estesa metanalisi internazionale[10] di 28 RCTs inclusiva di più di 10.000 pazienti che ha confermato non solo che l'idrossiclorochina non apporta alcun beneficio sulla malattia ma che il trattamento con tale molecola è stato associato ad un incremento significativo della mortalità.

AZITROMICINA ED ALTRI ANTIBIOTICI

Qualche settimana fa l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha dichiarato che l'azitromicina è stato l'antibiotico più utilizzato in italia negli ultimi due anni, ciò è strettamente legato al suo notorio utilizzo nell'infezione da Sars-Cov2 ancor'oggi in circa il 50% dei contagiati.

In realtà, numerosi studi clinici internazionali hanno chiaramente dimostrato che Azitromicina (cosi

come altri antibiotici) è completamente inefficace nel trattamento di tale infezione ed espone a tre potenziali rischi:
1) rendere tale farmaco irreperibile per coloro che ne hanno reale bisogno (sappiamo, dai media delle ultime settimane che sono terminate le scorte di azitromicina nelle farmacie italiane);
2) aumentare le resistenze batteriche, e questo è un problema molto serio, poichè condividiamo con la Grecia il record europeo di casi di antibiotico-resistenza, condizione che da stime dell'OMS, rappresenterà la prima causa di morte nel 2050;
3) esporre i pazienti ad effetti collaterali gastrointestinali[11] e ad un andamento clinico peggiore in termini di insufficienza respiratoria allorquando i pazienti vengano ospedalizzati;
Si ricorda inoltre che l'utilizzo dell'antibioticoterapia in corso di infezione da Sars-Cov2 andrebbe riservata a quei rari casi di sovrainfezione batterica che da recenti studi si attesta in misura inferiore al 3%.

COLCHICINA

Al momento le linee guida NIH danno una raccomandazione "contro" il trattamento domiciliare dei pazienti con Sars-Cov2 (BIIa) e nei pazienti ospedalizzati (AI).
Un grande trial clinico randomizzato (COLCORONA)[12] coinvolgente 4488 pazienti non ospedalizzati per Covid-19 di età media di 54 anni e con mediamente due comorbidità, i quali sono stati randomizzati ad assumere colchicina 0.5 mg x 2 al dì per 3 giorni e poi 1 mg/die per 30 gg vs placebo, non ha raggiunto l'endpoint primario di efficacia di riduzione dell'ospedalizzazione e di morte.

Un altro trial denominato PRINCIPLE[13] ha confermato la non utilità della colchicina su quasi 5000 pazienti ospedalizzati, trial sospeso prematuramente per futilità.
Il RECOVERY Trial[14] un grande trial randomizzato su 11340 pazienti ricoverati per Sars-CoV2 non ha dimostrato alcun beneficio riguardo l'endpoint mortalità a 28 giorni né sugli outcomes secondari.

VITAMINA D, VITAMINA C E IVERMECTINA

Le NHI Guidelines danno da tempo un raccomandazione "contro", ovvero una forte indicazione a non utilizzare, in questa infezione virale, la vitamina D, vitamina C ed infine l'Ivermectina.

PLASMA DEI CONVALESCENTI GUARITI

Le linee guida NIH danno raccomandazione "contro" l'utilizzo del plasma nei pazienti ospedalizzati per Sars-CoV2 (evidenza AI) immunocompetenti mentre ci sono insufficienti evidenze per raccomandarlo o meno nei pazienti ospedalizzati immunodepressi e nei non ospedalizzati sia immunodepressi che immunocompetenti.
Due trials clinici pubblicati sul New England recentemente, il primo su pazienti ospedalizzati, il secondo su pazienti non ospedalizzati, non hanno dimostrato alcun beneficio clinico vs placebo.
Nel primo non c'è stato miglioramento clinico, nel secondo non c'è stata una significativa progressione verso la malattia e la ospedalizzazione.

Un trial clinico randomizzato (Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Impro-vement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19)[15] è stato sospeso prematuramente dopo l'arruolamento di 103 pazienti (anziché i 200 previsti) a causa del mancato raggiungimento di "clinical improvement" nei pazienti trattati con plasma (HR 1.40; 95% CI 0,79-2,49 P=0.26).

Un altro RCT è stato condotto in India su 464 pazienti (Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: an open-label parallelarm phase II multicentre randomized controlled trial; PLACID Trial)[16] con infezione da Sars-CoV2 e forma moderata di malattia (P/F compreso tra 200 e 300) randomizzati allo "standard of care" e allo "standard of care" + plasma dei convalescenti, con endpoint primario il composito di mortalità a 28 giorni o la progressione a malattia severe (P/F < 100); nel gruppo plasma non si è registrata una significativa riduzione della mortalità né riduzione della progressione verso una forma severa rispetto al solo "standard of care".

Infine v'è da segnalare un RCT[17] pubblicato nel NEJM il 6 gennaio 2021 ("Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults") che ha coinvolto 160 pazienti ospedalizzati per una forma moderata di Sars-CoV2, sottoposti entro 72 ore dall'inizio dei sintomi ad infusione di plasma da donatori con elevati valori di IgG versus placebo, con endpoint primario lo sviluppo di una grave malattia respiratoria respiratoria (Frequenza

Respiratoria > 30, SatO2 <93% in aria ambiente). La malattia severe respiratoria si è sviluppata nel 16% dei pazienti sottoposti a plasma contro il 31% del placebo (RR 0,52 95% CI 0,29-0,94 P=0.03) con riduzione del rischio relativo del 48%; pertanto la precocissima infusione di plasma di convalescenti con alto titolo (in pazienti di età media 77 anni) ha ridotto significativamente la progressione di Covid 19.

Restano forti dubbi sulla trasferibilità dei risultati di tale trial sulla popolazione reale: è stato segnalato da numerose casistiche che in Italia ad esempio, i soggetti che hanno avuto diagnosi di Covid-19 si ricoverano mediamente in Ospedale (dove potrebbero esser sottoposti ad infusione di plasma dei convalescenti ad alto titolo) solo dopo 6-7 giorni dai sintomi iniziali.

Il Trial italiano "TSUNAMI" promosso da ISS e AIFA (studio clinico ramdomizzato e controllato) sul ruolo del plasma dei convalescenti nei pazienti che hanno sviluppato malattia covid-19 ha confrontato l'effetto del plasma ad alto titolo di anticorpi neutralizzanti (1:160) associato alla terapia standard vs la sola terapia standard in pazienti con Covid 19 e polmonite con compromissione ventilatoria da lieve a moderata (definita da un rapporto P/F tra 250 e 300).

Hanno partecipato allo studio 27 centri clinici, arruolando quasi 500 pazienti. Lo studio non ha evidenziato beneficio del plasma in termini di riduzione del rischio di progressione di malattia respiratoria né di morte nei primi 30 giorni.

FARMACI POTENZIALMENTE UTILI

farmaci promettenti ma che sono, con i trials prodotti sinora, diciamo ancora un po' nel limbo, il cui giudizio finale resta pertanto ancora sospeso.

REMDESIVIR

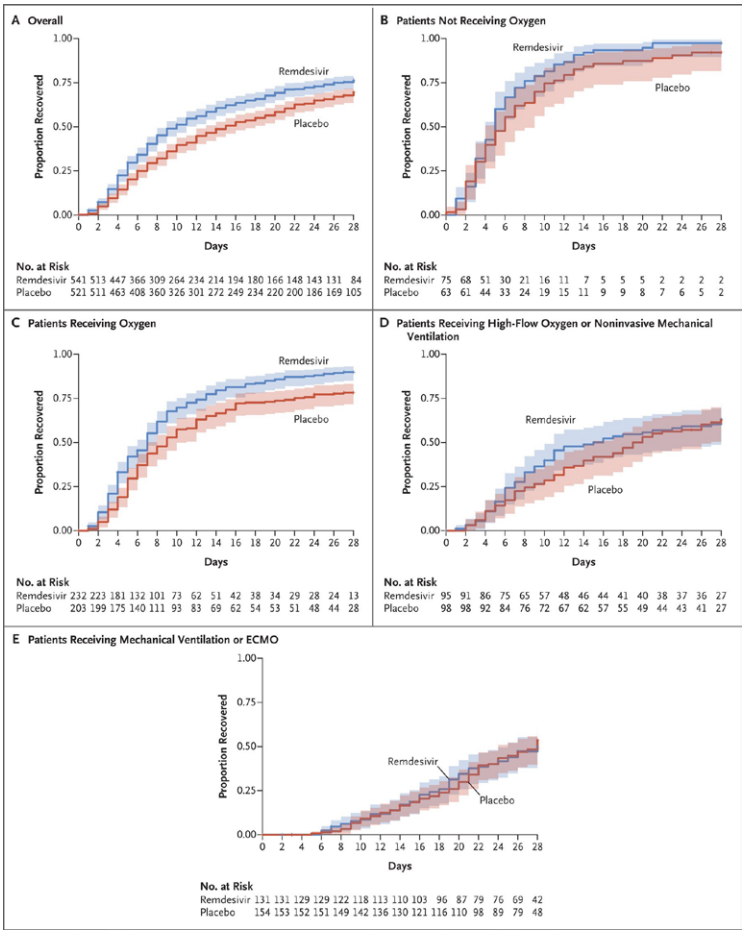
Un trial clinico randomizzato[18] comprendente 1062 pazienti con Polmonite da Sars-CoV2 ha dimostrato un tempo medio di ricovero ridotto di 5 giorni (10 anziché 15) nei soggetti trattati con Remdesivir rispetto ai trattati con placebo. L'antivirale, tuttavia, ha dimostrato di ridurre il tempo di guarigione solamente nei pazienti sottoposti ad Ossigenoterapia (CN e VM), non in quelli in NIV, IMV ed ECMO.

A febbraio 2021 il NEJM pubblica in un RCT, i risultati appartenenti al "Solidarity Therapeutics Trial"[19], coordinato dall'OMS e condotto su 4 farmaci antivirali.

In 405 ospedali di 30 paesi diversi, 11330 adulti sono stati sottoposti a randomizzazione per i seguenti antivirali: 2750 con Remdesivir, 954 con Idrossiclorochina, 1411 con Lopinavir, 2063 con Interferone e 4088 con placebo (con un'aderenza al trattamento del 95%).
Nessuno dei 4 farmaci somministrati singolarmente o in combinazione ha portato a riduzione della letalità né della durata di ricovero né del rischio di intubazione rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto alcun farmaco.

Remdesivir è al momento approvato dall'FDA per l'utilizzo in pazienti ospedalizzati per Covid-19 e pazienti non ospedalizzati con Covid-19 lieve-moderato ad alto rischio di progressione di malatta.

Per quest'ultimo setting un recente trial[20] ha dimostrato che tre giorni consecutivi di Remdesivir e somministrato in regime ambulatoriale ha determinato una riduzione del rischio relativo di ospedalizzione e morte dell'87% in comparazione al placebo. Remdesivir è risultato inoltre attivo anche contro la variante Omicron.



PARACETAMOLO

Ad oggi, tutte le linee guida internazionali indicano il paracetamolo come farmaco di prima scelta in caso di febbre e/o dolori articolari e muscolari nei pazienti con Covid-19.

Da qualche mese alcuni colleghi stanno segnalando una potenziale criticità legata all'uso del paracetamolo: riduce il glutatione (antiossidante naturale con proprietà antiinfiammatorie) che è risultato di per sé già ridotto nei malati con Covid.

Di qui il timore che il paracetamolo stesso possa peggiorare l'infezione virale. In realtà, al momento, non esistono studi in letteratura che dimostrino:

1) che il paracetamolo riduca significativamente le scorte di glutatione nell'uomo

2) possa peggiorare il decorso clinico del Covid-19.

Pertanto, come concludeva una settimana fa un'editoriale del prestigioso Lancet: "il paracetamolo è un sicuro ed efficace trattamento sintomatico, cioè di febbre ed artromialgie in corso di Covid-19 che può o meglio deve essere iniziato o proseguito con assoluta tranquillità".

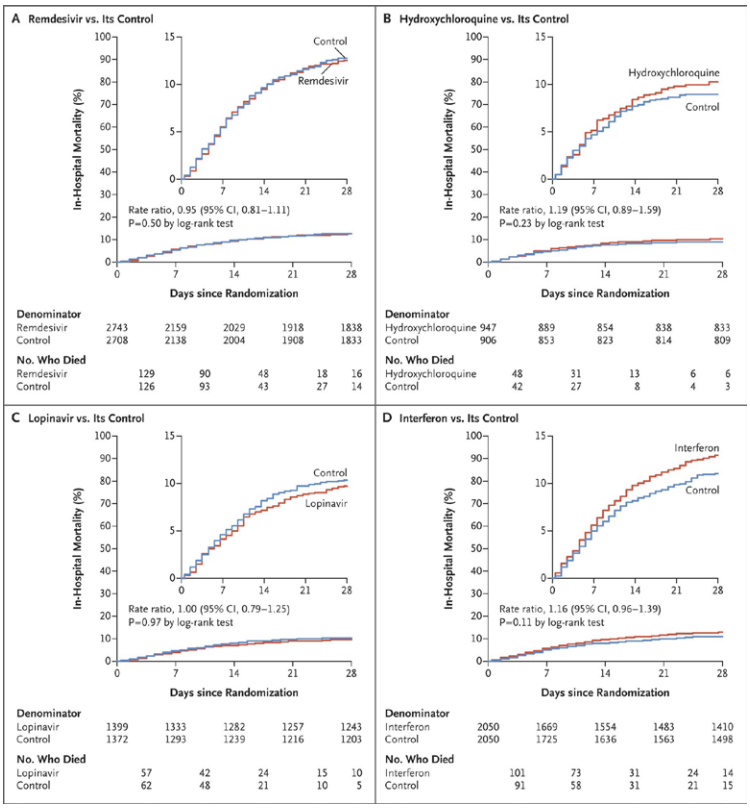
ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI

Sui FANS in letteratura troviamo tre studi clinici, due del gruppo di ricerca dell'Istituto Mario Negri del professor Remuzzi ed un altro proviente dall'India.

I due studi italiani (COVER e COVER 2)[21] dimostrano che, l'utilizzo di Nimesulide e Celecoxib per 7-10 giorni sin dai primi moderati sintomi della malattia, in 200 soggetti di età media di 50 anni e mediamente con una comorbidità, riduce del 90% l'evoluzione verso le forme gravi e l'ospedalizzazione.

Lo studio indiano, utilizzando un altro antiinfiammatorio, l'indometacina, ha confermato la sua capacità di ridurre enormemente la progressione verso l'insufficienza respiratoria in 210 soggetti ospedalizzati.

Tutti e tre gli studi hanno dei limiti sia metodologici che in termini di numerosità del campione, sono cioè imperfetti e necessitano di conferme da parte di studi clinici randomizzati.



Nel frattempo le evidenze scientifiche attuali ci consentono di continuare ad utilizzare FANS o COXIB precocemente in fase acuta soprattutto nei soggetti più giovani, al fine di ridurre la necessita di ospedalizzazione.

TOCILIZUMAB Due studi clinici randomizzati controllati sul tocilizumab ad oggi (REMAP-CAP[22] e RECOVERY trial[23]) sono risultati benefici sull'endpoint mortalità in pazienti con grave insufficienza respiratoria richiedente ossigenoterapia mediante High Flow devices, NIV, VM, ECMO (BIIa). Si raccomanda l'associazione con desametasone.

FARMACI UTILI

COVID 19 è una malattia infettiva che dà adito ad uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico sia micro che macrovascolare ed eventi trombotici sia arteriosi che venosi per cui la diagnosi pre-coce e lo stretto monitoraggio delle complicazione trombotiche possono risultare salvavita.

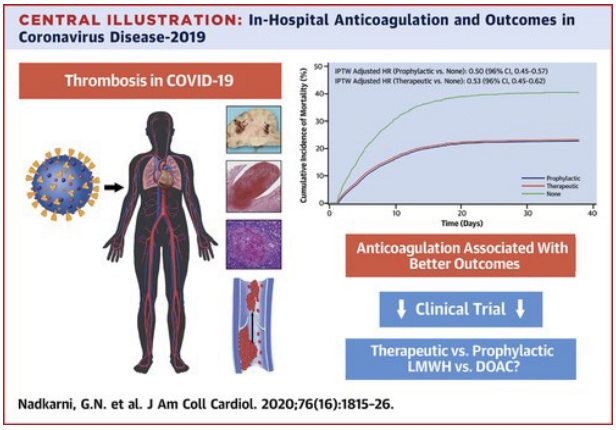
EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE

In alcune Linee Guida (ISTH, NEATF, ESVM, SISET) in pazienti Covid-19 ospedalizzati senza diagnosi di Tromboembolismo Venoso ma con alto rischio trombotico ed in gravi condizioni cliniche, vengono consigliate dosi intermedia di EBPM (es. 4000 UI di enoxaparina bid), seppur dati rilevati su più di 4300 pazienti ricoverati al Mount Sinai Hospital[18], uno dei più antichi e performanti ospedali degli Stati Uniti, abbiano in realtà mostrato che la reale differenza in termini di sopravvivenza (di 1 a 2) la si ha tra chi aveva utilizzato l'eparina e chi non l'aveva utilizzata e non vi era differenza nei pazienti trattati a dosaggi profilattici o terapeutici.

Uno studio retrospettivo condotto in alcuni ospedali cinesi[24], su quasi 500 pazienti positivi per Sars-CoV2 con malattia severa, sottoposti a trattamento con Enoxaparina per 7-10 giorni a dosaggio profilattico mostrava come la mortalità a 28 giorni non fosse risultata significativamente difforme tra i 2 gruppi "heparin users e non users"; tuttavia la mortalità nel gruppo eparina risultava ridotta di circa il 20% nel sottogruppo dei pazienti più gravi, cioè coloro che avevano un SIC score ≥ 4 (comprensivo di elementi laboratoristici a prognosi infausta come piastrine < 100000/mmc, un INR > 1.4, creatinina > 1.5, sistolica < 100 mmHg) od in coloro che avevano un D-dimero aumentato 6 volte oltre il limite normale.

Negli ultimi mesi, nei pazienti affetti da Covid-19 al di fuori dell'ospedale le NIH Guidelines non danno indicazione al trattamento profilattico per la VTE (Evidence AIII, poiché non vi sono trial ad hoc), mentre in tutti i pazienti ospedalizzati siano essi ricoverati nei reparti medici che nelle terapie intensive è mandatorio l'utilizzo di Enoxaparina a dosaggio profilattico di 4000UI (Evidence AIII).

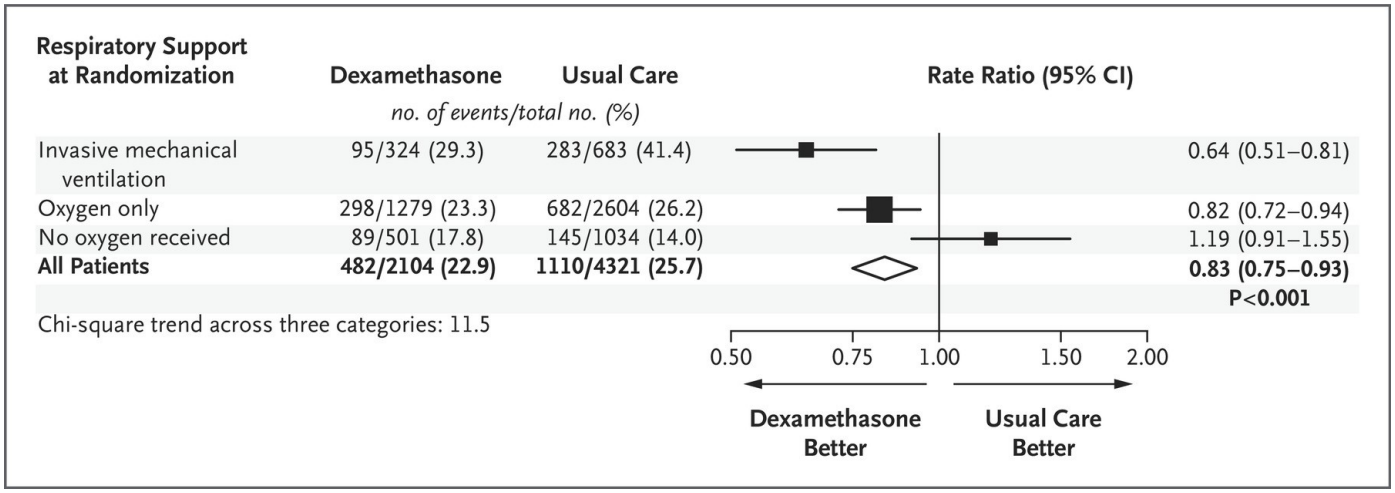
I dosaggi piu alti (intermedi e terapeutici) utilizzati soprattutto nelle precedenti ondate, in particolare nei malati con grave insufficienza respiratoria ricoverati in terapia intensiva, sono stati recentemente abbandonati poiché studi randomizzati hanno mostrato di essere gravati da un profilo rischio/beneficio a favore del primo (rischio emorragico troppo elevato) [25] [26].



DESAMETASONE / TERAPIA STEROIDEA

Un trial randomizzato pubblicato a luglio 2020 sul NEJM[27], comprendente 2104 pazienti COVID trattati, dopo almeno 5 giorni dall'inizio dei sintomi (cioè fuori dalla fase di replicazione virale), con Desametasone 6 mg OD (ev od os) per circa 10 giorni vs la usual care, dimostrava nel "gruppo steroide" una riduzione della mortalità pari a circa 1/3 nei pazienti ventilati (NIV, IMV ed ECMO) e di circa 1/5 nei pazienti con ossigenoterapia non ventilati (CN, VM).

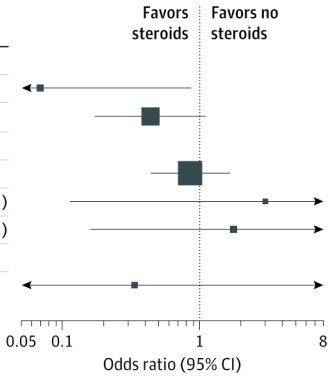
Non si assisteva ad alcun calo della mortalità tra i pazienti invece che non necessitavano di supporto respiratorio; anzi, di converso, in tal gruppo "no oxygen received" si è registrato addirittura un



incremento della mortalità del 19%, seppur non significativo rispetto al placebo.

Una metanalisi[28] di RCTs è stata infine pubblicata a settembre 2020 su Jama e riguarda la somministrazione di corticosteroidi in pazienti clinicamente molto gravi (la maggior parte erano intubati).

Drug and trial	ClinicalTrials.gov identifier	Initial dose and administration	No. of events/total No. of patients: Steroids	No. of events/total No. of patients: No steroids	Odds ratio (95% CI)
Dexamethasone					
DEXA-COVID 19	NCT04325061	High: 20 mg/d intravenously	3/7	11/12	0.07 (0.01-0.86)
CoDEX	NCT04327401	High: 20 mg/d intravenously	7/128	15/128	0.44 (0.17-1.11)
Hydrocortisone					
CAPE COVID	NCT02517489	Low: 200 mg/d intravenously	28/75	30/73	0.85 (0.44-1.65)
COVID STEROID	NCT04348305	Low: 200 mg/d intravenously	1/15	0/14	3.00 (0.11-79.91)
REMAP-CAP	NCT02735707	Low: 50 mg every 6 h intravenously	2/105	1/92	1.77 (0.16-19.81)
Methylprednisolone					
Steroids-SARI	NCT04244591	High: 40 mg every 12 h intravenously	23/24	23/23	0.33 (0.01-8.61)



Sono stati estrapolati dati da 7 RCT (il rischio di bias è stato valutato come basso in 6 su 7) comprendenti circa 1700 pazienti, vaglianti la terapia con 3 diversi steroidi: desametasone, metilprednisolone ed idrocortisone con endpoint primario mortalità per tutte le cause a 28 giorni.

Dalla randomizzazione quest'ultima è stata ridotta del 34% nel gruppo trattato con steroidi (OR 0,66, 95% CI, 0,53-0,82 P<0,001) con, potremmo dire, un trend di maggiore efficacia per il desametasone e l'idrocortisone; sulla scorta di tali dati l'OMS ha raccomandato nei soggetti con Covid-19, con malattia grave o critica l'utilizzo di steroidi sistemici (raccomandazione forte con forza di evidenza moderata) mentre ne ha sconsigliato l'utilizzo nei pazienti non gravi per il rischio di incremento di mortalità.

Riguardo i dosaggi equivalenti le Linee Guida IDSA e AR-CHNP suggeriscono in alternativa al Desametasone 6 mg ev: Metilprednisolone 32 mg, Prednisone 40 mg.

ANTICORPI MONOCLONALI

Sono farmaci molto efficaci e sicuri nell'infezione da Sars-CoV2. Ve ne sono 3 disponibili in Italia, la cui popolazione candidabile è costituita da : soggetti con sintomi di grado lieve, non in ossigenoterapia, ad alto rischio di progressione verso malattia severa (es. non vaccinati, ultra 65enni, obesi, diabetici, dializzati ecc.).

In un unica somministrazione e.v. ambulatoriale ospedaliera entro 5/7 giorni dai sintomi iniziali, secondo studi randomizzati[29] [30], riducono le ospedalizzazioni, l'evoluzione di malattia e la mortalità tra il 70 e 85%. Contro la nuova variante solamente un anticorpo monoclonale, Sotrovimab, è risultato efficace, e purtroppo al momento tale molecola è poco disponibile in Italia.

PILLOLE ANTICOVID

Rappresentano la novità terapeutica più importante del 2022.
Sono due, Molnupiravir[31] e Nirmatrelvir/Ritonavir; agiscono riducendo la capacità replicativa del virus quindi bloccando l'insorgere di malattia.

Vanno somministrate entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi lieve/moderati in soggetti non necessitanti di ossigeno e che presentano fattori di rischio ad evoluzione verso la malattia severa.

Rispetto ai monoclonali presentano alcuni vantaggi: somministrazione per os per 5 giorni, al proprio domicilio, sono efficaci anche contro la variante Omicron e sottovariante(in particolare Paxlovid) poiché indipendenti dalla mutazione delle varianti, non agendo sulla proteina Spike.
Da un mese in Italia stiamo utilizzando Molnupiravir che in uno studio randomizzato ha ridotto del 31% le ospedalizzazioni e la mortalità vs placebo.

Da una settimana stiamo utilizzando in Italia la seconda pillola Nirmatrelvir/Ritonavir (costituito da una associazione di 20 compresse di Nirmatrelvir e 10 compresse di 100 mg di ritonavir) ove ritonavir ha la funzione di rallentare il meccanisco d'azione del farmaco stesso mantenendo concentrazioni più elevate all'interno dell'organismo.

Rispetto a Molnupiravir, Nirmatrelvir/Ritonavir[32] ha dimostrato un'efficacia nettamente superiore (addirittura di 3 volte) riducendo il rischio di ospedalizzazione e morte del 89%.

In conclusione va sottolineato un concetto molto importante: le pillole anti-covid non prevengono l'infezione pertanto non sostituiscono i vaccini che restano e resteranno sempre l'arma preventiva più efficace del pianeta contro l'infezione da Sars-CoV2.

BIBLIOGRAFIA

1. nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282.
2. ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf.
3. fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or.
4. medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2.
5. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117?resultClick=1.
6. bmj.com/content/369/bmj.m1849.
7. bmj.com/content/369/bmj.m1844.
8. nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410.
9. acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207.
10. https://www.nature.com/articles/s41467-021-22446-z.
11. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782166.
12. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260021002228.
13. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.20.21263828v1.
14. https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00435-5/fulltext.
15. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766943.
16. https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3939.
17. nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033700.
18. nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764/.
19. nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184.
20. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34937145.
21. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.29.21264298v1.
22. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100433.
23. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00676-0/fulltext.
24. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14817.
25. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103417.
26. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2105911.
27. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436.
28. jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279.
29. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2102685.
30. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107934.
31. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116044.
32. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118542.

Biagio Didona

COVID-19 E CUTE

Nel dicembre 2019, un nuovo virus a RNA zoonotico denominato "Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2" (SARS-CoV-2) è stato isolato in pazienti con polmonite a Wuhan, in Cina.

Da allora, la malattia causata da questo virus, chiamata "malattia da coronavirus-19" (COVID-19), si è diffusa in tutto il mondo a una velocità impressionante diventando un'emergenza pandemica. Sebbene il COVID-19 comporti soprattutto febbre e sintomi respiratori, esso è associato anche a diverse manifestazioni extrapolmonari, compresi aspetti dermatologici [(1)].

Sebbene le manifestazioni cutanee associate a COVID-19 siano state segnalate sempre più spesso, la loro esatta incidenza deve ancora essere stimata, i loro meccanismi fisiopatologici sono in gran parte sconosciuti e il ruolo, diretto o indiretto, della SARS-CoV-2 nella loro patogenesi è ancora dibattuto [(2)].

Per arginare la pandemia di coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave, una campagna vaccinale molto ampia è stata messa in atto e si sta diffondendo in tutto il mondo.
Un numero enorme di individui riceveranno vaccinazioni a livello globale.

Diverse strategie sono state attivate per formulare possibili vaccini contro SARS-CoV-2, compresi i vaccini virali inattivati, particelle simili a virus o vaccini a nanoparticelle, vaccini a subunità proteiche, vaccini vettori di virus, DNA e vaccini a RNA messaggero (mRNA) e vaccini a virus vivi attenuati.

Lo RNA a singolo filamento(ssRNA) e lo RNA a doppio filamento (dsRNA) agiscono come potenti segnali infiammatori.
Dopo l'inoculazione, sono riconosciuti da vari sensori innati endosomiali e citosolici (cioè, TLR3, TLR7 e componenti dell'inflammasoma), con conseguente attivazione cellulare, produzione di interferone di tipo I e mediatori infiammatori multipli.
La potenza dei vaccini a mRNA è stata ottimizzata mediante l'incapsulamento dell'mRNA in nanoparticelle lipidiche, chiamate LNP, per la protezione dello mRNA dalla degradazione da parte di enzimi RNasi.

La somministrazione intramuscolare di vaccini mRNA formulati con LNP provoca un'infiammazione locale e transitoria nel muscolo, che guida il reclutamento di neutrofili e cellule presentanti l'antigene (APC) al sito di inoculazione, dando inizio all'attivazione dell'immunità innata.
Le APC tramite i vasi linfatici raggiungono successivamente i linfonodi, dove avviene l'attivazione dell'immunità acquisita e la produzione di anticorpi.

Due mRN (Pfizer/BioNTech BNT162b2 e Moderna mRNA-1273) e due vettori di adenovirus (Astra Zeneca/Oxford AZD1222 e Johnson & Johnson/Janssen Ad26.CoV2.S) hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dall'Agenzia medica europea (EMA).

In seguito alla diffusione della vaccinazione si cominciò a notare che anche i vaccini causavano non solo manifestazioni cutanee simili a quelle determinate dalla infezione da Covid-19, ma anche comparsa di nuovi quadri dermatologici nonché esacerbazioni di malattie cutanee già presenti [(3)].

In questa prima parte della review prenderemo in esame le manifestazioni cutanee causate dalla infezione da Covid- 19.

Nella seconda parte saranno presentate le lesioni dovute ai vaccini usati per la prevenzione di tale infezione.

MANIFESTAZIONI CUTANEE DA COVID-19

In base ai dati riportati in letteratura si evidenzia che la prevalenza delle lesioni cutanee associate a COVID-19 differiscono a livello delle varie regioni del globo: dallo 0,2% in Cina al 7,25% in India e al 20,4% in Italia: è probabile che questa discrepanza di dati sia riferibile alla mancata segnalazione dei casi in alcune regioni.

Inoltre è stato rilevato che le varie espressioni cutanee, che ora esamineremo, hanno una incidenza diversa nelle varie etnie [(4)]. Infine bisogna anche prendere in considerazione che alcune delle manifestazioni cutanee da Covid-19 possono essere confuse con reazioni cutanee ai farmaci usati per la cura della infezione: questo potrebbe inficiare in parte la validità dei dati statistici.
Da un punto di vista patogenetico, non sono ancora molto chiari i meccanismi in gioco: la presenza di RNA virale è stata individuata a livello delle cellule endoteliali e delle ghiandole eccrine in alcuni casi di forme chilblain-like, a dimostrazione che il virus può danneggiare anche direttamente alcuni tessuti.

Tuttavia la diversa risposta individuale alla cascata infiammatoria susseguente alla infezione, costituita soprattutto dagli interferoni di tipo I, IL-6 e TNF alfa, può giustificare la molteplicità degli aspetti cutanei.

Diversi Autori hanno classificato in più sottogruppi le varie manifestazioni in base all'aspetto clinico.

In questa review seguiremo quella proposta da Genovese e al.[(1)], che hanno individuato sei aspetti: maculo-papulare/morbilliforme, a tipo geloni, orticarioide, papulo-vescicolare, a tipo livedo reticolare e a tipo porpora vasculitica.

RASH MACULO-PAPULOSO

Le eruzioni maculo-papulari rappresentano l'aspetto più comune di tutte le manifestazioni cutanee e sono ulteriormente suddivise in eritemi maculari (**FIG. 1**), esantemi morbilliformi ed eruzioni papulo-squamose.

La incidenza varia dal 30 al 70 % a seconda delle statistiche.

Di solito compaiono entro i primi giorni dei sintomi generali dell'infezione virale o in un massimo di due settimane, sebbene ci siano segnalazioni sporadiche di un esordio tardivo (dopo un mese).
Le manifestazioni si dispongono simmetricamente e hanno andamento centripeto.
Sono correlate con condizioni sistemiche lievi e migliorano spontaneamente entro sette-dieci giorni, senza la necessità di un trattamento specifico.

Molti Autori, e noi concordiamo con loro, hanno posto il problema che una parte di questi aspetti potrebbero essere dovuti a reazioni da farmaco o a riattivazioni di altri virus, quali i virus erpetici 6 e 7 [(5)].

figura 1. Rash maculoso. Eruzione composta da macule rosee in alcuni punti coalescenti tra loro, che interessa tronco e arti

ASPETTO A TIPO GELONI

Queste manifestazioni hanno una incidenza maggiore nei bambini e adolescenti e sono più comuni nelle popolazioni caucasiche rispetto alle altre etnie [(6)].

Sono associate generalmente ad una infezione di lieve entità. Queste lesioni, simili a geloni, hanno l'aspetto di chiazze o placche eritemato-violacee prevalentemente localizzate ai piedi e, in misura minore, alle mani (**FIG. 2**); in rari casi sono interessate le regioni auricolari.
E'possibile la comparsa di bolle sovrapposte alle lesioni più gravi.

La sintomatologia soggettiva può essere costituita da dolore, bruciore o prurito, ma molte volte è assente.

Le manifestazioni vanno incontro a guarigione spontanea in circa due settimane. Si ritiene che questo tipo di lesioni possano essere provocate da una elevata produzione di interferoni e da un danno endoteliale indotti dal COVID-19 (**Genovese**).
Tuttavia la reale associazione tra questo tipo di lesioni e la infezione da Covid-19 è molto controversa.

In effetti vari autori in molti pazienti non hanno ritrovato la positività del tampone faringeo o nasale per SARS-CoV-2 né la presenza di anticorpi circolanti verso questo virus.
Solo Colmenero e al. hanno dimostrato tramite indagini immunoistochimiche e al microscopio elettronico la presenza del virus SARS-Cov-2 nelle cellule endoteliali delle lesioni a tipo geloni.

Una possibilità è che i pazienti fossero in uno stadio molto precoce della malattia, il che spiegherebbe la negatività della PCR e dei risultati dei test sierologici.
La seconda alternativa è che l'acrocianosi e la perniosi fossero una manifestazione subacuta dell'infezione, in cui i pazienti non avevano più particelle virali rilevabili.
Infine, una terza possibilità, non supportata dai risultati di tutti gli esami complementari effettuati sui nostri pazienti, è che queste lesioni cutanee non siano indotte dal virus ma dallo stesso stato di quarantena.

figura 2. Aspetto a tipo geloni. Macule violacee con edema tessutale ed aspetto pseudovescicolare, localizzate a livello delle falangi distali delle dita della mano

RASH ORTICARIOIDE

L'orticaria è la terza manifestazione cutanea più comune nei pazienti con COVID-19 [(7)].

Una delle ipotesi postulate sulla patogenesi dell'orticaria in COVID-19 è la degranulazione dei mastociti indotta dal virus: SARS-CoV-2 entra nelle cellule endoteliali vascolari tramite l'enzima di conversione dell'angiotensina-2.

La deposizione di complessi antigene-anticorpo porta all'attivazione del complemento, alla degranulazione dei mastociti e al rilascio di bradichinina.

Clinicamente, le lesioni pomfoidi sono disseminate (**FIG. 3**), indistinguibili da altre cause e l'angioedema è raro. Si stima che nel 10% dei pazienti possono precedere i generali sintomi di COVID-19 e quindi il rilevamento di queste lesioni cutanee potrebbe favorire la diagnosi precoce dell'infezione.

Tuttavia, per la maggior parte dei casi, le lesioni orticarioidi compaiono in concomitanza con gli altri sintomi; non c'è predilezione per l'età di insorgenza e generalmente sono associate a malattia lieve con bassa mortalità.

Il miglioramento avviene spontaneamente entro sette giorni, ma si possono usare antistaminici e basse dosi di steroidi.

figura 3. Eruzione orticarioide. Lesioni pomfoidi con aspetti anulari e policiclici: i bordi sono edematosi e rialzati rispetto al centro che è piano.

RASH PAPULO-VESCICOLARE

Descritto inizialmente come rash varicelliforme, questo tipo di lesioni interessa prevalentemente il tronco ed è caratterizzato dall'assenza di prurito; generalmente non è interessato il cavo orale.

Le lesioni papulo-vescicolose compaiono in media dopo 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi sistemici (**FIG.4**); il quadro clinico si risolve spontaneamente dopo circa una settimana senza sequele.
La prevalenza di questo tipo di rash è estremamente variabile e va dal 4 al 16 %.

Solitamente interessa soggetti con una età media di 60 anni, ma anche soggetti in età pediatrica possono presentare questo quadro clinico.
Queste manifestazioni vanno differenziate da eruzioni virali di altro tipo, quali una vera varicella e quello che viene chiamato "herpes coxsakie" dovuto al virus della malattia mani-bocca-piedi.

figura 4. Rash papulo-vescicolare. Eruzione diffusa, composta da lesioni papulose, papulo-vescicolari e papulo-crostose

ASPETTO A TIPO LIVEDO

La livedo è clinicamente caratterizzata da macule bluastre a disposizione retiforme.
Si distinguono la livedo reticolare, caratterizzata da lesioni simmetriche e circolari (**FIG. 5**), e la livedo racemosa, che si presenta con lesioni circolari incomplete e asimmetriche, più marcate e grossolane, di aspetto simile ai rami di un albero (**FIG. 6**); nelle forme più gravi possono evidenziarsi necrosi cutanee. Si localizza soprattutto agli arti inferiori e si presenta nel 4-9% dei casi.

Sono colpiti prevalentemente soggetti anziani e si associa a un quadro clinico grave, specialmente in quei soggetti che hanno la forma racemosa [(8)].

La patogenesi di queste manifestazioni è dovuta alla scarsa produzione di interferone I-II-III, che favorisce la replicazione virale, l'attivazione del complemento e, di conseguenza, l'attivazione della cascata coagulativa: si formano così microtrombi a livello delle arteriole di molti organi e anche della cute.

L'infezione virale stimola inoltre la produzione di vari tipi di anticorpi, tra i quali quelli antifosfolipidi, che sono stati rilevati in molti pazienti con grave infezione e che ulteriormente contribuiscono al fenomeno microtrombotico.

figura 5. Livedo reticolare. Lesioni maculose, di colorito brunastro, a disposizione reticolare, localizzate sulla gamba e sul piede

figura 6. Livedo racemosa. Lesioni maculose di colorito violaceo, che si dispongono a configurare aspetto simile a rami di albero

ASPETTO A TIPO PORPORA VASCULITICA

Queste manifestazioni sono costituite da macule rosso-violacee, di varie dimensioni, che non scompaiono alla vitropressione; nelle forme più violente possono presentare bolle emorragiche e necrosi (**FIG.7**).

Si localizzano prevalentemente agli arti inferiori, ma anche a livello delle grosse pieghe cutanee.
Questi aspetti si manifestano soprattutto negli anziani con grave forma di malattia. La prevalenza va dal 2 all'8% dei pazienti.

La patogenesi è da ricercarsi nella deposizione di immunocomplessi circolanti a livello delle pareti vasali e alla determinazione di una vera vasculite con necrosi fibrinoide. Anche il danno vasale diretto causato dal virus partecipa alla formazione della porpora.

figura 7. Porpora. Macule tondeggianti, di varia dimensione, di colorito eritemato-violaceo, localizzate su gambe e piedi; alcune di esse tendono alla necrosi centrale.

A latere di queste manifestazioni ben classificate c'è da ricordare che durante l'infezione da SARS-CoV-2 è stata notata la comparsa anneddotica di varie patologie cutanee, quali: pitiriasi rosea, eritema polimorfo, dermatiti lichenoidi, alopecia areata, pemfigoide bolloso e molte altre.

Da alcuni autori è stata segnalata inoltre la comparsa di defluvium che può avere anche una lunga durata. Poco citate sono invece le lesioni a livello del cavo orale, che sarebbero presenti dallo 1.8 al 18% a seconda dei vari reports.

Gli aspetti clinici consistono in afte, erosioni, ulcerazioni e quadri simili alla sindrome di Kawasaki. La presenza di un alto numero di recettori ACE2 a livello della mucosa orale giustificherebbe la comparsa di questi aspetti [(9)].

BIBLIOGRAFIA

1. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV.: Skin manifestations associated with Covid-19: current knowledge and future perspectives. Dermatology. 2021;237(1):1-12 .

2. Cazzato G, Mazzia G, Cimmino A, Colagrande A, Sablone S, Lettini T, Rossi R, Santarella N, Elia R, Nacchiero E, Maruccia M, Marzullo A, Maiorano E, Giudice G, Ingravallo G, Resta L. SARS-Cov-2 and skin: the pathologist's point of view. Biomolecules. 2021 Jun 4;11(6):838.

3. Bataille V, Puig S. Covid-19 vaccines and skin manifestations. Br J Dermatol. 2022 Jan;186(1):15.

4. Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of Covid-19: a worldwide review. JAAD Int. 2021 Mar;2:119-133 .

5. Young S, Fernandez AP. Skin manifestation of Covid-19. Cleve Clin J Med 2020 May 14: 1-4.

6. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriac A, Colmenero I, Diociaiuti A, El-Hachem M, Fertitta L, van Gysel D, Hernández-Martín A, Hubiche T, Luca C, Martos-Cabrera L, Maruani A, Mazzotta F, Akkaya AD, Casals M, Ferrando J, Grimalt R, Grozdev I, Kinsler V, Morren MA, Munisami M, Nanda A, Novoa MP, Ott H, Pasmans S, Salavastru C, Zawar V, Torrelo A; ESPD Group for the Skin Manifestations of COVID-19. Skin manifestations of Covid-19 in children: part 2. Clin Exp Dermatol. 2021 Apr;46(3):451-461.

7. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous manifestations of Covid-19: a systematic review. Adv Wound Care (New Rochelle). 2021 Feb;10(2):51-80.

8. Seque CA, Enokihara MMSES, Porro AM, Tomimori J. Skin manifestation associated with Covid-19. An Bras Dermatol. 2022 Jan-Feb;97(1):75-8.

9. Erbas GS, Botsali A, Erden N, Ari C, Taskin B, Alper S, Vural S. Covid-19 related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. Int J Dermatol. 2022 Jan;61(1):20-32.

Ada Francia
Flaminia Camilli

INFEZIONE DA COVID-19 E SISTEMA NERVOSO

Sintomi neurologici e neuropsichiatrici sono comuni nei pazienti COVID-19. Sia il sistema nervoso centrale che periferico possono essere coinvolti con rappresentazioni cliniche diverse (accidenti cerebrovascolari, mielite, cefalee con caratteristiche miste e, soprattutto farmacoresistenti, neuropatie infiammatorie (Guillain Barrè, neuropatie dei nervi cranici, alterazioni e deficit delle funzioni psicocognitive).
L'interessamento del sistema nervoso può rilevarsi in qualsiasi fase dell'infezione, essere interpretato come complicanza di patologia di altri organi/sistemi o appalesarsi come bersaglio diretto dell'infezione.

La patogenesi neurologica di COVID-19 può muoversi in modalità diverse:
SARS-CoV-2 può invadere il tessuto cerebrale.
Il virus può entrare nel flusso sanguigno attraverso più percorsi e infettare le cellule neurovascolari, per rottura della barriere ematoencefalica e penetrazione nel liquido emato-cerebrospinale (CSF).

Le risposte infiammatorie, tra cui il reclutamento di macrofagi e linfociti T, l'attivazione di astrociti e microglia, causano una produzione incontrollata di citochine (produzione e rilascio di IL-1β, IL-6, TNF-α, ecc.) con effetto negativo sul funzionamento del sistema immunitario e coagulativo.
L'infezione può inoltre essere alla base di una demielinizzazione immuno-mediata, di una eccitotossicità neuronale e di una disfunzione della plasticità sinaptica.

Le manifestazioni cliniche possono quindi essere effetto diretto dell'attività virale, per penetrazione all'interno del sistema nervoso seguendo ad esempio la via retrograda dal bulbo olfattorio, la trasmissione del virus dalla via olfattiva al midollo allungato nel tronco cerebrale può interessare il centro di regolazione cardio-respiratorio.

Può verificarsi una risposta para-postinfettiva neuroifiammatoria da disregolazione del sistema immunitario come complicanza di coinvolgimento sistemico . Lo studio di immagine , l'esame liquorale, il dosaggio di elementi determinanti l'infiammazione possono essere di ausilio solo parziale, nel discriminare le varie forme.

Qualunque sia il momento patogenetico, il coinvolgimento del sistema nervoso sia periferico che, soprattutto centrale, sembrano essere elementi prognostici sfavorevoli sia per il decorso della fase acuta che nel follow-up clinico e più frequentemente tende a configurare una sequela di sintomi più o meno invalidanti, talora insidiosi e subdoli che minano lo stato di salute del paziente.

MALATTIA CEREBROVASCOLARE

Molti dati scientifici suggeriscono che la malattia cerebrovascolare in COVID-19 potrebbe essere dovuta a una coagulopatia. SARS-CoV-2 può causare danni alle cellule endoteliali, attivando vie infiammatorie e trombotiche.
L'infezione delle cellule endoteliali o l'attivazione dei monociti, l'upregulation dei fattori tissutali e il rilascio di microparticelle, che attivano la via trombotica e causano microangiopatia, potrebbero verificarsi per SARS-CoV-2 come per altri virus.

L'attivazione dei monociti è postulata per costituire parte della linfoistiocitosi emofagocitica secondaria descritta nella trombocitopenia grave COVID-19 con un elevato D-dimero e proteina C-reattiva.

La disfunzione endoteliale può potenzialmente portare a attivazione di vie infiammatorie e trombotiche.
La disfunzione endoteliale può potenzialmente causare complicazioni microvascolari e macrovascolari nel cervello, come descritto sistemicamente.

L'ictus ischemico acuto potrebbe verificarsi anche attraverso il processo infiammatorio precoce, a seguito di infezione acuta, destabilizzando una placca carotidea o innescando la fibrillazione atriale.

Un processo di vasculite simile a quello del virus della varicella zoster, in cui la replicazione virale nella parete arteriosa cerebrale innesca l'infiammazione locale, è anche plausibile; l'infezione endoteliale da SARS-CoV-2 con infiammazione e apoptosi delle cellule endoteliali è stata dimostrata nei reni, nel cuore, nell'intestino e nei polmoni all'autopsia, ma i vasi cerebrali non sono ancora stati studiati.

È da notare che nei pazienti COVID-19 il 22% ha avuto un ictus cardioembolico e una grande maggioranza (~65,6%) ha avuto un ictus criptogeno (Yaghi et al. 2020). In questo contesto, si segnala che nei primi giorni del COVID-19 non è stato possibile determinare un'indagine approfondita sulla causa dell'ictus. È stato suggerito che l'ictus criptogeno potrebbe essere dovuto all'ipercoagulabilità.

Nei pazienti COVID-19, la funzione respiratoria ridotta provoca ipossia, un fattore scatenante per la stimolazione del sistema nervoso simpatico del cuore. Ciò può causare aritmia cardiaca e cardiomiopatia. In tali condizioni, un aumento dell'ipercoagulopatia può essere un fattore di rischio aggravante per l'ictus cardioembolico.

I cardioemboli possono essere sospettati nell'ictus, se viene rilevato un infarto in più vasi cerebrali o con emboli sistemici, discinesia ventricolare, fibrillazione atriale e shunt cardiaco da destra a sinistra.
Gli eventi cardioembolici associati a COVID-19 potrebbero essere una delle cause di ictus.

L'ictus emorragico meno frequente, può essere dovuto alla rottura delle cellule endoteliali che esprimono il recettore ACE2, altra porta di entrata del virus o all'azione dannosa delle citochine liberate sulle parete dei vasi sanguigni.

ASPETTI PSICOPATOLOGICI

Alterazioni della sfera affettiva con deflessione del tono dell'umore, anedonia, labilità emotiva con tendenza all'introversione e ritiro sociale.

Si assiste nel paziente, ad una sorta di particolare attenzione al proprio stato di salute con stati di all'erta rispetto alla convivialità, alle relazioni sociali associati anche ad una specie di senso di colpa per essere vettore di possibile contagio.

E' ormai noto come molte patologie psichiatriche in primis il disturbo depressivo veda un ruolo importante nell'infiammazione.
L'infezione da Sars-Covid- e la cosiddetta "tempesta" di citochine locale e sistemica ed altri mediatori infiammatori possono avere effetto sull'asse ipotalamo-ipofisario-surrenalico, innescare e mantenere processi infiammatori, con effetti negativi su del sistema immunitario .

Per quanto riguarda il disturbo d'ansia le principali cause sembrano essere la sequela dei sintomi somatici (dispnea, anosmia), (ARDS sindrome da stress respiratorio) associate alle terapie mediche all'isolamento sociale alla degenza in reparti di terapia intensiva, (PICS: sindrome da terapia postinfettiva) il timore per il futuro, la penosa aspettativa che qualcosa di grave ed ineluttabile possa ancora avvenire.

Aspetti cognitivi: I sintomi neuropsichiatrici e cognitivi sono dipendenti da danni diretti dell'azione virale sulla struttura corticale e soprattutto sottocorticale, possono essere causati da una compromissione sistemica ed in ultima analisi da trauma psicologico .

Il deficit attentivo, e di memoria possono trovare spiegazione dall'interessamento del tronco cerebrale. Il deficit di memoria e di orientamento spaziale da coinvolgimento dell'ippocampo, regione estremamente sensibile alla deprivazione di ossigeno.

Sono riportati deficit di memoria, associati adattenzione sostenuta e abilità esecutive ridotte.

Il quadro clinico che ne deriva non è molto differente da quello che si osserva in altre forme di encefalopatie e nei quadri più gravi possono simulare forme dementigene sottocorticali.
Il paziente, però ne è sempre consapevole e particolarmente preoccupato. il disturbo attentivo ed il deficit delle abilità esecutive hanno un risvolto

estremamente negativo nella quotidianità e nell'attività lavorativa.
Molti pazienti riducono la loro attività o, in casi estremi, perdono il lavoro.
La consapevolezza delle limitazioni ha un effetto negativo in ambito psicologio (aumento del regime di ansia, riflessioni esistenziali di tipo depressive con visione prospettica limitata e negativa.

PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

1. polineuropatia demielinizzante (sindrome di Guillain Barrè. /sindrome di Miller Fisher;
2. Neuropatia dei nervi oculomotori;
3. coinvolgimento del compartimento neuromuscolare con quadri simil miastenici ma ancora più frequentemente miosite, sarcopenia, con astenia ingravescente, algie muscolari diffuse, fatica invalidante;

Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico, vede come meccanismo patogenetico più probabile quello immunomediato con liberazione talora di autoanticorpi (antigangliosidi) ed infiltrati infiammatori a livello muscolare.

La fatica intesa proprio come esauribilità muscolare e cognitiva è un dei quadri più frequenti.
Il non riconoscersi più abile, pronto e responsivo alle richieste prestazionali, gioca un ruolo importante nel determinare altre disfunzioni ed alterazioni dello stato di ben-essere.

SINDROME POST-COVID

Segni e sintomi clinici che possono persistere per molte settimane e non sono riportabili ad altre patologie note.

LONG COVID

Sequela di sintomi tra cui fatica, febbricola, linfoadenopatia, astenia muscolare cefalea tachicardia, disturbi del sonno, fenomenologia ansiosa ed umore depresso.
Tale quadro clinico polimorfo può durare diverse settimane dall'infezione acuta.

In una percentuale non trascurabile dei pazienti si assiste però al presentarsi di una sorta di deterioramento cognitivo uno "stato cerebrale nebbioso" caratterizzato da una mancanza di chiarezza intellettuale, scarsa concentrazione, affaticamento mentale e ansia.

Sono stati condotti diversi studi sul deterioramento cognitivo.
In primo luogo, è stato riportato che il deterioramento cognitivo con disfunzione del lobo frontale e parietale e l'ipometabolismo frontale e parietale sulla tomografia a emissione di fluorodesossiglucosio positrone si sono verificati nella fase subacuta dei pazienti ospedalizzati con COVID-19.

In uno studio su pazienti ospedalizzati, la frequenza del deterioramento cognitivo 4 mesi dopo l'esordio è stata riportata essere 61 su 159 (38%).

Inoltre, la frequenza del deterioramento cognitivo è stata del 18% in tutte le fasce d'età e dell'11% nella fascia di età 16-30 anni, suggerendo che il deterioramento cognitivo come sequela è un problema importante, anche nelle giovani generazioni.
Le seguenti ipotesi sono state proposte per il meccanismo della nebbia cerebrale e del deterioramento cognitivo.

In primo luogo, sebbene il virus SARS-CoV-2 non infetti direttamente il SNC, si verificano l'attivazione microgliale e la funzione mitocondriale anormale.
In secondo luogo, l'infiammazione sistemica attraversa la barriera emato-encefalica e provoca infiammazione nel SNC, con conseguenti cambiamenti delle cellule cerebrali simili a quelli osservati nelle malattie neurodegenerative, come il morbo di Alzheimer.
In terzo luogo, la neuroinfiammazione dopo infezione virale porta all'aggregazione della proteina tau, con conseguente neurodegenerazione.

Gli studi di immagine (RMN) non sono di ausilio diagnostico non sono infatti evidenziati quadri in qualche modo peculiari della patologia covid correlata, cosi dicasi a proposito dell'elettroencefalogramma.

Potrebbe forse essere ipotizzabile uno studio in spettroscopia atto ad evidenziare alterazioni dei livelli di glutammato e colina.

La spect per una visualizzazione della perfusione o una PET per valutare e /confermare l'ipometabolismo del lobo frontale e parietale.

Da un punto di vista terapeutico, risultati si dovrebbe effettuare, dopo una valutazione neuropsicologica multidominio, una riabilitazione cognitiva ed un sostegno psicoterapeutico.

CONCLUSIONI

La frequenza di coinvolgimento neuropsichiatrico e cognitivo nelle varie fasi dell'infezione da Covid-19, le manifestazioni cliniche talora subdole, insidiose a carico soprattutto della sfera cognitiva nel Long-covid, rendono consigliabile e necessaria una valutazione neurologica, psichiatrica e neuropsicologica standardizzata, nelle varie fasi della malattia.

Tale raccomandazione è in linea con il concetto di sistematicità della malattia e dai dati riportati che non indicano la sequela long-covid nei pazienti particolarmente gravi o che hanno presentato in fase florida un interessamento neurologico severo.

Ugualmente necessari sono sottoporre i pazienti a studi di immagine neuroradiologica con particolare attenzione alle indagini funzionali oltre che morfologiche.

BIBLIOGRAFIA

- Mark A Ellul, Laura Benjamin, Bhagteshwar Singh, Suzannah Lant, et al.: Neurological associations of COVID-19 Lancet Neurol 2020; 19: 767–83.
- Fatemeh Sadat Mirfazeli: 19 Chronic fatigue syndrome and cognitive defcit are associated with acute phase neuropsychiatric manifestations of COVID 19: A 9 month follow up study) Neurological Sciences https://doi.org/10.1007/s10072-021-05786.
- Ferrucci, Roberta, et al. (2020) "Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19." Brain Sciences 11.2: 235.
- Juan I. Guerrero1 , Luis A. Barragán1et al: Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings BMC Infectious Diseases (2021) 21:515.
- Heneka, Michael T., et al. (2020): "Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease." Alzheimer's research & therapy 12.1: 1-3.
- Huang, Chaolin, et al. (2021): "6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study." The Lancet.
- Saikat Dewanjee1: Emerging COVID 19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID 19 PandemicMolecular Neurobiology June2021.
- Nalbandian, A., et al. (2021): Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine, 1-151.

Guido Castelli Gattinara

IL VACCINO: UN'EFFICACE PROTEZIONE DELL'INFANZIA DALLA MALATTIA DA CORONAVIRUS 2019 (COVID-19)

Nonostante i molti progressi nella lotta globale contro le malattie infettive e i milioni di vite salvate dai vaccini e dagli altri metodi di prevenzione e di terapia, le infezioni sono, e rimangono, la più grande minaccia per la salute dell'infanzia.
È quanto ci ricorda il COVID-19: infatti nonostante i coronavirus siano una causa molto comune di infezioni del tratto respiratorio superiore nei bambini - perché provocano il comune raffreddore - il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 genera una malattia che può avere effetti devastanti.
Questa malattia – detta COVID-19 – si manifesta con sintomi che possono variare da lievi secrezioni nasali a gravi compromissioni respiratorie.

Ma può anche causare risposte cliniche e immunologiche che si manifestano dopo l'infezione acuta. La gravità e diffusività della malattia è impressionante, con 420 milioni di infetti e quasi 6 milioni di morti, e l'Italia che riporta oltre 12 milioni di infezioni e 150.000 decessi.
Anche l'infanzia del nostro Paese paga gli effetti della pandemia: oltre 2 milioni e mezzo di bambini e ragazzi sono stati diagnosticati e riportati al sistema di sorveglianza integrata COVID-19, di cui 13.632 ospedalizzati, 323 ricoverati in terapia intensiva e 44 deceduti [(1) (18)].

Il rischio di una malattia acuta grave nei bambini sani infettati da SARS-CoV-2 è tuttavia molto più basso di quello degli adulti [(2) (3)] .

Sono le conseguenze a lungo termine che possono essere più preoccupanti per questo gruppo di età: la "sindrome infiammatoria multisistemica correlata al COVID-19" definita MIS-C - che si verifica in una piccola percentuale di bambini 2-6 settimane dopo essere stati infettati dal SARS-CoV-2 .

L'altra conseguenza a lungo termine è il cosiddetto COVID-lungo (long-Covid), cioè la persistenza dei sintomi dopo l'infezione da SARS-CoV-2, che costituisce un gruppo eterogeneo di condizioni [(5) (6)] .

In considerazione della rarità della sintomatologia grave nell'infanzia, un ampio dibattito è stato aperto sui vantaggi e potenziali svantaggi della vaccinazione anticoronavirus nei bambini, per cui è utile delineare i punti da considerare per aiutare genitori e adolescenti a fare una scelta giusta e vantaggiosa in merito alla vaccinazione contro il COVID-19 nei minori.

A parte le potenziali conseguenze a lungo termine, non note ma neanche plausibili, le considerazioni in merito alla vaccinazione per i bambini includono la sicurezza (sia le reazioni comuni che i rari effetti collaterali gravi), i fattori generali, come la riduzione della trasmissione, la disponibilità del vaccino, i costi, la possibilità di evitare la quarantena, la chiusura delle scuole e altre misure di isolamento, oltre che il potenziale impatto sui programmi delle altre vaccinazione di routine.

BENEFICI E RISCHI DELLA VACCINAZIONE DEI BAMBINI CONTRO IL COVID-19

La domanda principale per qualsiasi tipo di vaccino è: "i benefici nel prevenire la malattia e i suoi danni superano i rischi noti o potenziali associati alla vaccinazione?"

Finora, i due tipi di vaccini contro il COVID-19 che sono stati messi a disposizione dalle Agenzie regolatorie internazionali hanno dimostrato di essere efficaci nei bambini di età compresa tra i 12 e i 17 anni, e sono stati autorizzati per il cosiddetto

'uso in emergenza' e quindi raccomandati per questo gruppo di età in molti paesi europei [7].

Anche in Italia questi vaccini a base di RNA messaggero (mRNA) sono stati autorizzati per questa fascia di età alla stessa dose degli adulti (30 µg): il Comirnaty della Pfizer/BioNTech [8] e lo Spykevax [9] della Moderna.

In seguito gli studi di fase 2/3 in bambini più piccoli hanno riportato che questo vaccino a mRNA era sicuro, ben tollerato ed efficace anche nei bambini di 5-12 anni di età, per cui ne è stato approvato l'uso a una dose ridotta di circa 1/3 (10 µg) [10].
Entrambi i vaccini sono attualmente in fase di valutazione anche nei bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 12 anni ed è probabile che presto verrà autorizzato anche per questa fascia di età.

Seppure gli studi clinici in emergenza sono stati effettuati solo su alcune migliaia di soggetti, per cui gli effetti avversi rari sono difficili da rilevare con tali ridotte dimensioni del campione, ormai ,al di là degli studi, decine di milioni di adolescenti tra i 12 e i 18 anni e bambini tra 5 e 11 anni sono stati vaccinati, in America e in Europa. Possiamo quindi contare su dati certi e argomentare con competenza a favore e contro la vaccinazione dei bambini, considerando le ragioni che sono riassunte nella **TABELLA 1**.

POTENZIALI BENEFICI DELLA VACCINAZIONE DEI BAMBINI

Il COVID-19 è generalmente una malattia benigna nei bambini e meno del 2% ha manifestazioni cliniche che richiedono il ricovero in ospedale: i tassi di ricovero in terapia intensiva riportati in letteratura sono assai variabili (dal 2% al 25%), con dati che a volte sovrastimano la gravità[12] [13] [14].

Nei bambini e negli adolescenti, il rischio di morte per COVID-19 oscilla tra lo 0% e 0,7%[2] [14].
Pertanto, alcuni sostengono che la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 non è un argomento tanto solido per vaccinare tutti i bambini sani come lo è per gli adulti.
Il basso rischio di ospedalizzazione e di morte per COVID-19 non è tuttavia una ragione sufficiente contro la vaccinazione per questa malattia, dato che la morte di un solo bambino, per qualsiasi malattia prevenibile, è sempre troppo.

Il morbillo o la meningite meningococcica, ad esempio, hanno tassi di mortalità molto bassi (circa 0,1% per il morbillo [15], 0,6 per 100.000 bambini per la meningite[16]) ma la vaccinazione è raccomandata con grande forza in tutto il mondo.

Il rischio del COVID-19 è simile o addirittura superiore a quello di altre malattie per le quali i vaccini vengono somministrati di routine, come la varicella, la rosolia, l'epatite e l'influenza.

	PRO	CONTRO
INDIVIDUALI	▪ protezione verso il COVID-19 ▪ protezione verso le forme gravi di COVID-19 ▪ impatto sulle nuove varianti ▪ protezione verso le forme di MIS-C ▪ protezione verso il long-COVID	▪ COVID-19 spesso come malattia lieve ▪ rischio di effetti collaterali ▪ sconosciuta la sicurezza a lungo termine ▪ sconosciuta efficacia nel prevenire la MIS-C ▪ sconosciuta efficacia verso il long-COVID
COMUNITARI	▪ contributo nel ridurre la trasmissione ▪ riduzione di isolamento, quarantena, chiusure scolastiche e danni vari da lockdown ▪ rapido ritorno alle attività pre-pandemia	▪ incerta efficacia sulla trasmissione ▪ alta frequenza di soggetti già immuni ▪ limitata disponibilità di vaccini e costo ▪ impatto sulle altre vaccinazioni di routine

TABELLA 1. FATTORI DA CONSIDERARE NELL'ANALISI DELLA VACCINAZIONE PEDIATRICA [11]

In tutto il mondo, con l'emergere della variante Omicron più trasmissibile, si è osservato un aumento delle infezioni nei bambini, che ha portato al sovraffollamento delle unità ospedaliere e di terapia intensiva.

Nell'ultimo mese di febbraio sono state registrate in Italia oltre 700.000 infezioni pediatriche, più del 30% di tutte le infezioni, mentre nell'ultima settimana di febbraio il 19% dei casi in età scolare è stato diagnosticato nei bambini sotto i 5 anni, il 45% nella fascia d'età 5-11 anni, il 36% nella fascia 12-19 anni[17] [18].

Questo enorme incremento di casi pediatrici è legato alla scarsa copertura vaccinale nell'infanzia: mentre gli adolescenti tra 12 e 19 anni sono stati vaccinati per l'80 (2) – 86 (1)% dei casi, i bambini tra 5 e 12 anni hanno una copertura vaccinale ancora assai bassa 21,5 (2) – 35 (1)%, e sono quindi quelli che si infettano di più (ref 18/19 ISS).

Certamente è particolarmente importante offrire la vaccinazione a bambini e adolescenti a più alto rischio di ricovero in ospedale per un'infezione da SARS-CoV-2, dato che, nel loro caso, il rischio di danno dalla vaccinazione è stimato essere inferiore al rischio di danno dal COVID-19.
Questo include bambini con neurodisabilità, sindrome di Down, immunodeficienze, tumori maligni, alcune malattie cardiache, respiratorie e renali, obesità e diabete mal controllato.

PROTEZIONE CONTRO LA MIS-C E IL COVID-19 LUNGO

Il rischio di MIS-C colpisce meno dello 0,1% dei bambini infettati dalla SARS-CoV-2, ma il tasso di ricovero in terapia intensiva arriva al 70% in quei bambini che manifestano la sindrome MIS-C.
Anche se quasi tutti questi bambini ricoverati in unità di terapia intensiva guariscono senza sequele, citrca l'80% ha dei risultati cardiaci anormali e solo il 96% dei bambini ha un'ecocardiografia normale sei mesi dopo la dimissione.

Non ci sono dati sufficienti per stimare il rischio di miocardite nei bambini e negli adolescenti con COVID-19, ma un rapporto dagli Stati Uniti ha suggerito un rischio 36,8 volte maggiore nei bambini infetti sotto i 16 anni e di 7,4 negli adolescenti oltre i 16 anni [19].
Ancora non ci sono prove che la vaccinazione protegga dalla MIS-C, sebbene, proteggendo dall'infezione da SARS-CoV-2, è logico aspettarsi una protezione dalle sequele post-infettive; sono necessari dati per confermare questo, ma sembra che l'aumento recente del tasso di vaccinazione negli adolescenti corrisponda a una riduzione dei ricoveri per MIS-C (osservazione personale).

Inoltre dato che la vaccinazione previene l'infezione da SARS-CoV-2, presumibilmente i sintomi persistenti che seguono l'infezione saranno ridotti. Tuttavia, la maggior parte di questi studi a riguardo ha limiti sostanziali, tra cui la mancanza di una chiara definizione di caso, l'assenza di un gruppo di controllo senza infezione, l'inclusione di bambini senza infezione da SARS-CoV-2 confermata dal laboratorio, il follow-up in momenti arbitrari e un elevato bias dei non-responder[20].

Vi sono infatti grosse difficoltà di separare i sintomi legati al COVID-19 da quelli attribuibili ad altri fattori associati alla pandemia, come il lock-down e la chiusura delle scuole [21].

PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE NELLE COMUNITÀ

Un altro vantaggio nel vaccinare i bambini è contribuire a diminuire la trasmissione e quindi la circolazione del virus riducendo i casi anche negli adulti e il rischio che compaiano nuove varianti del virus.
Oltre a ridurre la malattia da COVID-19 e in particolare le forme più gravi, i vaccini riducono anche l'infezione.
Gli individui che si infettano nonostante il vaccino hanno meno probabilità di trasmettere il virus perchè presentano una carica virale ridotta e un tempo di eliminazione più breve: la trasmissione dai soggetti vaccinati ai contatti familiari sarebbe addirittura ridotta del 50% [22].

I bambini, compresi quelli più piccoli, possono trasmettere il virus SARS-CoV-2, anche se la trasmissione nelle scuole non è particolarmente alta, e prima della diffusione di Omicron i casi indice nelle classi erano spesso gli adulti.

Tuttavia, il rischio di trasmissione in questi gruppi di età e ambienti sono recentemente cambiati proprio per la diffusione dell'ultima variante Omicron, che è particolarmente diffusiva. Il numero di casi di bambini ricoverati per COVID-19 è enormemente aumentato negli ultimi mesi e i dati del CDC hanno riportato un tasso di 5,3 ricoveri per 100.000 bambini da 0 a 4 anni negli Stati Uniti, un dato che si avvicina molto a quello degli adulti.

All'inizio della pandemia è stato riportato che i casi indice nelle famiglie avevano più probabilità di essere un genitore o un adolescente piuttosto che un bambino piccolo.
Questo appare oggi essere diverso e alcuni studi suggeriscono come i bambini e gli adolescenti abbiano più probabilità di infettare gli altri familiari, e che la trasmissione domestica è più comune dai bambini di 0-3 anni che dai bambini di 14-17 anni [(23)].
Questo è stato rinforzato dalla alta diffusione della variante Omicron, più diffusiva.

C'è un argomento ancora più forte a favore della vaccinazione, ed è quello relativo ai bambini e adolescenti che vivono con membri della famiglia immunodepressi o ad alto rischio, non solo per la protezione di questi ultimi ma anche per la salute mentale dei primi.
Specie per gli adolescenti, la paura di infettare i propri cari malati o anziani è molto presente e importante.

LA VACCINAZIONE RIDUCE I DANNI INDIRETTI

Vaccinare i bambini e gli adolescenti aiuta a ridurre i danni indiretti causati da quarantena, isolamento, test ripetuti, esclusione e chiusura delle scuole, e contribuisce a evitare la necessità di politiche per ridurre la trasmissione comunitaria.

La chiusura delle scuole è stata una scelta necessaria fintanto che i bambini e i ragazzi non erano vaccinati, proprio per evitare un diffusione dei contagi in enclavi comunitarie di soggetti non vaccinati.

Il raggiungimento di percentuali di vaccinazione negli adolescenti di oltre l'85% ha ridotto enormemente la circolazione del virus nelle scuole secondarie superiori.

POTENZIALI RISCHI DELLA VACCINAZIONE DEI BAMBINI

A fronte di tutti questi vantaggi quali potrebbero essere i rischi di un'ampia vaccinazione pediatrica?
Come per qualsiasi vaccino, c'è il rischio di potenziali e rari effetti avversi dei vaccini COVID-19.
A parte l'anafilassi che è evento eccezionale (come per gli altri vaccini) e facilmente gestibile da parte dei medici vaccinatori che sono abituati a riconoscerla e preparati a trattarla secondo protocolli condivisi[(24)], l'unico evento avverso rilevante segnalato come associato ai vaccini anti COVID-19 è la miocardite.

In particolare nei giovani adolescenti maschi lo sviluppo di miocardite o pericardite è stato correlato ai vaccini mRNA: gli studi riportano circa 6 casi per 100.000 seconde dosi di vaccino nei maschi di 12-17 anni e 15 casi per 100.000 seconde dosi in quelli di 16-19 anni[(25)] [(26)].

I vari studi hanno riportato una maggiore incidenza dopo la seconda dose, nei maschi tra i 16 e 19 anni (10,5 casi ogni 100.000 vaccinazioni) e negli adolescenti tra 12 e 15 anni (7,7 casi ogni 100.000) [(27)].
Di questi pazienti, circa il 6% ha richiesto il ricovero in terapia intensiva, mentre la maggior parte è guarita senza sequele con una terapia orale a base di anti-infiammatori. All'inverso i rischi di un danno cardiaco più o meno grave con sequele serie in corso di infezione COVID-19 sono circa 100 volte maggiori[(28)].

Una delle incertezze che vengono riportate dalle famiglie, specie per i bambini più piccoli, è la supposta mancanza di sicurezza a lungo termine.
In effetti non è ancora possibile analizzare dati sulla sicurezza a lungo termine, in quanto non è passato un tempo sufficientemente lungo dall'inizio della vaccinazione, specie per i bambini sotto i 12 anni.

Tuttavia un follow-up a lungo termine potrebbe essere necessario nei casi di miocardite, per escludere qualsiasi possibilità di fibrosi miocardica e disfunzione associata o rischio di aritmia a distanza.
Non ci sono invece motivi per ritenere che questi vaccini possano dare manifestazioni avverse a distanza di tempo, anche perchè la maggior parte degli effetti avversi da vaccino si verifica subito dopo

o a poca distanza dalla vaccinazione contro tutte le altre malattie.

Per quanto riguarda il rischio di trombosi, raramente osservato negli adulti dopo un vaccino basato su vettori virali, nei bambini o negli adolescenti finora non sono stati riportati casi di trombosi associata ai vaccini COVID-19[(11)].

ALTRI PROGRAMMI DI IMMUNIZZAZIONE

Gli altri programmi di immunizzazione di routine per bambini e adolescenti sono stati interrotti dalla pandemia e l'implementazione di un programma di vaccinazione universale contro il COVID-19 in queste fasce d'età rischia di causare ulteriori ritardi.

È necessario utilizzare le risorse e il personale esistenti per le vaccinazioni facendo attenzione a non ritardare le normali vaccinazioni rischiando un aumento del numero di infezioni e malattie prevenibili da vaccino, come il cancro cervicale, la meningite, il morbillo e la pertosse.

Invece, se la vaccinazione per COVID-19 è combinata con la somministrazione di altri vaccini di routine, questo problema potrebbe non sussistere.

LA VACCINAZIONE PER I BAMBINI PIÙ PICCOLI

Purtroppo il gruppo dei bambini sotto i cinque anni sta ancora aspettando un vaccino idoneo alla loro età.
Questo è particolarmente frustrante per i loro genitori, che devono decidere a quali attività possono far partecipare i loro bambini non vaccinati.
Anche se rispetto agli adulti, i bambini in questa fascia d'età sono a minor rischio per forme gravi di COVID-19, l'attuale variante Omicron sta determinando un'impennata dei ricoveri pediatrici - più del doppio rispetto al picco dell'autunno scorso.

Mentre i bambini più grandi hanno potuto iniziare a vaccinarsi da novembre scorso con uno specifico vaccino Pfizer-BioNTech, l'aspettativa di estendere la vaccinazione ai più piccoli – dai 6 mesi ai 5 anni – è stata frustrata a metà dicembre, quando Pfizer-BioNTech ha rivelato che i loro studi clinici avevano dato risultati deludenti.

Le aziende hanno deciso di aggiungere una terza dose alla serie di vaccinazioni per questo gruppo di età, cosa che ha fatto slittare i tempi per l'autorizzazione.

Questo sarebbe motivato dal fatto che la riposta anticorpale nei più piccoli è inferiore a quella registrata negli adolescenti.
Pertanto lo schema è stato modificato in tre dosi, e bisogna verificare bene i risultati su tutte e tre le dosi, e i dati saranno disponibili solo all'inizio dell'estate.

I ricercatori affermano che ha senso aspettare i dati di sicurezza ed efficacia su tutte e tre le dosi prima di prendere una decisione su questo vaccino, dato che i primi risultati hanno mostrato che la dose più bassa ha generato una risposta immunitaria nei bambini dai 2 ai 4 anni inferiore a quella misurata nei ragazzi dai 16 ai 25 anni in precedenti studi clinici [(29)].
Mentre nei bambini dai 6 ai 24 mesi, il vaccino genera una risposta immunitaria in linea con i giovani dai 16 ai 25 anni.

Questo ritardo dà conto dell'attenzione che tutti pongono nella vaccinazione dei bambini più piccoli, per i quali le verifiche della sicurezza ed efficacia sono sempre massime, anche in considerazione che questa fascia d'età presenta un rischio molto più basso di una malattia da Covid-19 grave e che l'accettazione del vaccino nella fascia d'età 5-11 è stata parziale.

Infatti i genitori possono essere rassicurati sul fatto che i ritardi non significano che i vaccini non sono sicuri, ma solo che le aziende stanno ancora lavorando per renderli efficaci.
Benché il ritardo sia solo di alcuni mesi, preoccupa la crescita delle ospedalizzazioni per COVID-19 tra i bambini più piccoli, in rapporto alla diffusione della variante Omicron, soprattutto per i bambini sotto i 5 anni, che non è possibile vaccinare.

I regimi e i dosaggi che stanno testando ora Pfizer e Moderna riflettono l'impegno delle aziende a selezionare attentamente la giusta dose per ottenere il massimo profilo rischio-beneficio.
Pfizer-BioNTech sta ora valutando una terza dose sempre di tre microgrammi, somministrata almeno due mesi dopo la seconda dose.

Le aziende, che hanno ridotto a un decimo la dose da somministrare rispetto agli adolescenti, vogliono valutare quale è la risposta a una terza dose, piuttosto che condurre un altro studio con una dose più alta, tra i 3 e i 10 microgrammi usati per i bambini oltre 5 anni.

Moderna, nel frattempo, sta testando dosi più elevate del suo vaccino per i bambini in questa fascia di età. Lo scorso marzo, l'azienda ha detto che avrebbe prima testato due dosi di 50 o 100 microgrammi somministrate a distanza di 28 giorni l'una dall'altra ai bambini dai due ai 12 anni.

Per i bambini e i neonati dai sei mesi ai due anni l'azienda testerà anche una dose da 25 microgrammi. Dopo un'analisi intermedia, selezionerebbe il miglior dosaggio e allargherebbe lo studio. Ma non è noto a che punto siano le ricerche in questo momento.

Nel frattempo per proteggere i bambini piccoli che stanno aspettando il vaccino, la cosa migliore per indurre i genitori a proteggere i loro figli è assicurarsi che tutti gli altri membri della famiglia siano vaccinati completamente.

OSSERVAZIONI CONCLUSIVE

In conclusione, vaccinare tutti i bambini contro il COVID-19 è fortemente indicato, anche se è meno evidente che per gli adulti, in quanto il bilancio dei rischi e dei benefici è più sfumato e i timori dei genitori sono difficili da rimuovere.

Se il COVID-19 rimanesse una malattia in generale più lieve nei bambini e negli adulti vaccinati, potrebbe essere meno impellente vaccinare tutti i bambini[(11)].

Tuttavia, è importante considerare separatamente i diversi gruppi di età: il bilancio dei rischi e dei benefici della vaccinazione è probabilmente diverso tra neonati, bambini piccoli e adolescenti.

È probabile che i bambini sotto i 5 anni di età debbano essere considerati separatamente da quelli di 5-11 anni e quindi è fondamentale effettuare un monitoraggio continuo della gravità della malattia in tutti i gruppi di età.

Ma se anche la morbilità e mortalità nell'età pediatrica rimanessero basse, l'utilità di un vaccino sicuro ed efficace andrebbe sempre valutata con attenzione.
Anche le malattie che hanno un impatto meno rilevante devono essere combattute con fermezza e impegno. La salute di tutti i bambini in tutto il mondo deve essere difesa come valore prioritario.

La vaccinazione e la prevenzione delle malattie infettive è l'arma più potente per raggiungere quel benessere sanitario globale che è stato previsto dalle Nazioni Unite come 3° obiettivo fondamentale dello sviluppo umano[(30)] .
Questo è valido soprattutto per coloro che sono affetti da altre patologie o malattie croniche.

BIBLIOGRAFIA

1. ISS EpiCentro https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_16-febbraio-2022.pdf (accesso 19-2-2022).

2. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4:653–61. doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2.

3. Ludvigsson JF . Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr 2020;109:1088–95.doi:10.1111/apa.15270.

4. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet 2020; 395:1771–8. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X .

5. Stephenson T., Pinto Pereira SM., Shafran R., et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study The Lancet Child & Adolescent Health 2022 february 7 online; https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00022-0.

6. Gurdasani D., Akrami A., Bradley VC., et al. Long COVID in children The Lancet Child & Adolescent Health 2022; 6(1) E2 DOI:https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00342-4.

7. European Medicines Agency. First COVID-19 vaccine Approved for children aged 12 to 15 in EU. Available: https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu [Accessed 24 Jul 2021].

8. Estensione delle indicazioni terapeutiche del vaccino BNT162b2 BioNtech COVID 19 a mRNA denominato COMIRNATY https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/Det_73-2021_est_COMIRNATY.pdf (accesso febbraio 2022).

9. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 26 luglio 2021 Estensione dell'indicazione terapeutica del vaccino anti-Covid 19 Spikevax. (Determina n. 111/2021). (21A04622) (GU Serie Generale n.178 del 27-07-2021) https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-07-27&atto.codiceRedazionale=21A04622&elenco30giorni=false.

10. AIFA approves Comirnaty vaccine for ages 5 to 11 https://www.aifa.gov.it/en/-/aifa-approva-il-vaccino-comirnaty-per-la-fascia-di-et%C3%A0-5-11-anni (accesso febbraio 2022).

11. Zimmermann P, Pittet LF, Finn A, et al. - Should children be vaccinated against COVID-19? Arch Dis Child 2022;107:e1 - doi:10.1136/archdischild-2021-323040.

12. Stokes EK , Zambrano LD , Anderson KN , et al . Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:759–65.doi:10.15585/mmwr.mm6924e2.

13. Castagnoli R , Votto M , Licari A , et al . Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. JAMA Pediatr 2020;174:882–9.doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467.

14. Havers FP , Whitaker M , Self JL , et al . Hospitalization of Adolescents Aged 12-17 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1, 2020-April 24, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:851–7.doi:10.15585/mmwr.mm7023e1.

15. CDC USA- Complicaton of measles. https://www.cdc.gov/measles/symptoms/complications.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fmeasles%2Fabout%2Fcomplications.html (accesso febbraio 2022).

16. ECDC - Invasive meningococcal diseases: Annual Epidemiological Report for 2017 https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf (accesso febbraio 2022).

17. ISS - Dati della sorveglianza COVID-19 in Italia - https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-dashboard (accecco 23 febbraio 2022).

18. ISS- REPORT ESTESO ISS COVID-19: SORVEGLIANZA, IMPATTO DELLE INFEZIONI ED EFFICACIA VACCINALE https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_9-febbraio-2022.pdf (accesso 22-febbraio 2022).

19. Boehmer TK , Kompaniyets L , Lavery AM , et al . Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1228–32.doi:10.15585/mmwr.mm7035e5.

20. Osmanov IM , Spiridonova E , Bobkova P . Risk factors for long covid in previously hospitalised children using the ISARIC global follow-up protocol: a prospective cohort study. Eur Respir J 2021. [Epub ahead of print: 01 Jul 2021].doi:10.1183/13993003.01341-2021.

21. Molteni E , Sudre CH , Canas LS , et al . Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. Lancet Child Adolesc Health 2021;5:708–18.doi:10.1016/S2352-4642(21)00198-X.

22. Harris RJ , Hall JA , Zaidi A , et al . Effect of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England. N Engl J Med 2021;385:759–60.doi:10.1056/NEJMc2107717.

23. Paul LA , Daneman N , Schwartz KL , et al . Association of age and pediatric household transmission of SARS-CoV-2 infection. JAMA Pediatr 2021. doi:doi:10.1001/jamapediatrics.2021.2770. [Epub ahead of print: 16 Aug 2021.

24. CDC Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP - TABLE 5-1: Rapid overview: Emergent management of anaphylaxis in infants and children(a) https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/adverse-reactions.html#ref-37 (accesso febbraio 2022).

25. Mevorach D , Anis E , Cedar N , et al . Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med 2021. doi:doi:10.1056/NEJMoa2109730. [Epub ahead of print: 06 Oct].

26. Gargano JW , Wallace M , Hadler SC , et al . Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:977–82.doi:10.15585/mmwr.mm7027e2.

27. Oster ME., Shay DK., Su JR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021 - JAMA. 2022;327(4):331-340. doi:10.1001/jama.2021.24110.

28. Maiese A., Frati P., De Luca F. et al. Myocardial pathology in COVID-19-associated cardiac injury: a systematic review. Diagnostics 2021, 11(9), 1647; https://doi.org/10.3390/diagnostics11091647.

29. Mck Kiver A. Why kids under 5 still can't get a COVID-19 vaccine Science January 2022 https://www.nationalgeographic.com/science/article/why-kids-under-5-still-cant-get-a-covid-19-vaccine .

30. United Nation Sustainable Devopmental Goal – 3° Good health and well-being https://www.un.org/sustainabledevelopment/health/ .

Rosalba Spadafora
Antonio Bernabei

DIMENSIONE PSICOSOCIALE E PSICHIATRICA DELLA PANDEMIA COVID-19

"… quando la tempesta sarà finita, non saprai neanche tu come hai fatto ad attraversarla ed uscirne vivo."
(Haruki Murakami, Kafka sulla spiaggia, Einaudi 2013)

Nel corso della pandemia Covid-19, l'osservazione clinica e la riflessione epidemiologica [(1) (2)], indicano come probabile un aumento del rischio per suicidio, causato da vari fattori in interazione: la paura di infettarsi e ammalare e di contagiare i familiari; gli effetti della crisi economica, dalla diminuzione del reddito alla disoccupazione; il distanziamento sociale, dal diradarsi delle occasioni di rapporto sociale fino alla chiusura quasi totale (il "lockdown" in un periodo del 2020, tuttora eventualità temibile); la limitazione dell'accesso ai servizi ambulatoriali, inclusi quelli per la salute mentale, e in degenza, del sistema sanitario; la tensione domestica, fino a possibili episodi violenti, determinata dall'aumento del tempo di convivenza effettiva; l'eventuale aumento del consumo di alcol; una comunicazione di necessità ripetitiva e continua sulle evenienze pandemiche; stress e burnout per tutti, e in particolare per gli operatori sanitari.

Tali fattori di rischio si sommano a fattori individuali di rischio per suicidio non specifici alla pandemia, quali una eventuale malattia psichiatrica, un contesto relazionale che esprima inaiutabilità, una personalità disforica e portata alla violenza, un eventuale tentato suicidio prima della pandemia (fattore di rischio rilevante perchè il soggetto ha già vissuto un'esperienza parasuicidaria).

Da notare che ISTAT ancora nel 2020, in un suo rapporto sul fenomeno suicidario, non fornisce dati quantitativi per quell'anno.
L'ultima stima pubblicata da ISTAT, di circa 4.000 suicidi ogni anno in Italia, è relativa al 2016.
Comunque, nel rapporto citato [(2)] si valuta verosimile un aumento dell'incidenza nel 2020, e si elencano come fattori di rischio quelli sopra riportati.

L'impatto psicologico della pandemia più diffuso è quello derivante dal distanziamento sociale: per molte persone, non necessariamente diagnosticabili come pazienti in contesto psichiatrico, il distanziamento è stato ed è fonte di stress e disagio, vissuto come un cambiamento, seppur necessario, costrittivo, poco tollerabile, della vita quotidiana.

Parte delle trasgressioni alla prudenza, dell'uso improprio dei dispositivi di protezione individuale, delle minimizzazioni e negazioni del rischio, originano da qui.
La mitigazione dei contagi da quarantene di massa, o lockdown, o anche da sensibile restrizione delle interazioni sociali da decisione prudenziale individuale, produce disagio psicologico, stress, vissuto di disarticolazione delle abitudini di vita, costrizione.

Il Dipartimento di Salute Pubblica dell'Istituto Mario Negri ha condotto nell'aprile 2020, a ridosso del primo grande lockdown, un sondaggio sull'impatto psicologico registrato [(3)], i cui risultati sembrano mantenere, a giudicare dall'esperienza clinica, tutta la loro validità anche, cessato il lockdown, nella prudenziale situazione del distanziamento sociale relativo, tuttora raccomandato da esperti e sottoscritto da molti privati cittadini.

I ricercatori di Salute Pubblica del Mario Negri hanno somministrato, tra il 6 e il 20 aprile 2020, il Peritraumatic Distress Index, questionario sviluppato nella Cina Popolare, composto da 24 item, validato e di dimostrata attendibilità anche in Italia [(4)].
Al sondaggio del Mario Negri hanno partecipato 30.011 soggetti adulti, consentendo di ottenere 20.158 risposte complete.

Con i limiti di una campionatura non rappresentativa (per sesso, classe di età, titolo di studio, attività lavorativa, ecc.) della popolazione generale, lo studio ha evidenziato che il distress psicologico è maggiore in donne, in soggetti con basso livello di istruzione, disoccupati, in soggetti con abitazioni di meno di due camere, in soggetti con problemi di salute, in soggetti che hanno avuto contatti con persone infette da Sars-Cov-2, e infine in soggetti che non sono soliti uscire di casa. Oltre la metà dei soggetti intervistati ha ammesso un disturbo psicologico nella fase del lockdown.

A distanza di circa 20 mesi, a lockdown in senso stretto terminato, ad abitudini di distanziamento sociale persistenti, salvo timidi tentativi di riavvicinamento sociale, o sporadiche manifestazioni no-vax, nell'osservazione clinica si confermano i fattori di rischio individuati dal Mario Negri per Disturbo dell'Adattamento (DA), la risposta emotiva e comportamentale disadattativa a uno o più eventi psicosociali stressanti [(5)], nel nostro caso alla pandemia e alle sue conseguenze personali, familiari, sociali, lavorative.
Si ricorda che si definisce DA la risposta emotiva e comportamentale disadattativa a eventi psicosociali stressanti, che si manifesta circa tre mesi dopo la circostanza stressante, e persiste poi circa sei mesi: pensieri ricorrenti e angoscianti, preoccupazioni eccessive, depressione, insonnia, ansia, difficoltà di concentrazione la caratterizzano.

Il DA è considerato una dimensione intermedia tra normalità e patologia, dato il suo carattere transitorio. I DA osservati in pandemia (aldilà delle specificazioni nosografiche, se con ansia, depressione, ecc., apparendo semmai utilizzabile più spesso la categoria diagnostica DA con aspetti emotivi misti) sono caratterizzati da sentimenti di disperazione, depressione, tensione, ansia, paura di ammalare e di potenziali situazioni infettanti, rabbia e conflitti interpersonali.

Detti sintomi, più frequenti in donne, portano spesso alla individuazione di caso psichiatrico, ma nella realtà le descritte condizioni emotive (definite sintomi se giungono ad osservazione medica) sono diffuse, con varie sfumature per qualità e intensità, nella popolazione generale: apatia, cattivo umore, sensazione di pericolo e preoccupazione continui, malessere fisico sono le emozioni più frequentemente riferite.
Si può stimare che circa due persone su dieci, anche se non individuate come pazienti psichiatrici, siano in tali situazioni emotive, non uguali per tutti, ognuno con una sua caratteristica, mutevole nel tempo e nelle circostanze.
In quasi ogni persona è riconoscibile un certo grado di distress, vale a dire sentimento di vulnerabilità e timore, e percezione di evento esterno mal controllabile: appunto in una rilevante minoranza della popolazione il distress diviene DA.

E' noto che una diagnosi psichiatrica avviene quando una persona, a fronte di disturbi psichici, chiede aiuto, o qualcuno chiede aiuto per lui, e il medico ritiene necessario prendersene cura.
In corso di pandemia Covid-19, il limite tra distress e DA è chiaramente rispondente a tali criteri di soggettività del paziente e del medico, per cui, circa gli stati emozionali, la classificazione tra normalità e patologia è ancora più soggettiva.
I meccanismi di difesa delle persone e dei medici, le convinzioni di ciascuno su che cosa sia sintomo da curare o emozione da gestire fuori del contesto medico, sono ciò che determina la conta epidemiologica dei casi di DA.

Qui si sottolinea, certo opinabilmente in più o in meno, che due persone su dieci avrebbero utilità da un trattamento psichiatrico-psicologico, numero probabilmente molto al di sopra delle risorse disponibili, pubbliche e private.
Da qui le ipotesi di modificare, sul piano qualitativo e quantitativo, le comunicazioni su Covid-19 (quotidiana diffusione del numero rilevato di infetti, ricoveri, decessi), ipotesi sostenuta dalla minore letalità percentuale dei casi di Omicron.

Nelle aree dove l'incidenza di Covid-19 è più alta (esempio fra tutti, a inizio pandemia, Nembro e Alfano, a pochi chilometri da Bergamo), la prevalenza di DA è più alta, come pure - l'esperienza clinica indica - nelle fasi di maggior velocità del picco dell'infezione, i DA sembrano farsi più frequenti: la maggiore incidenza in tali fasi, per quanto tracciabile, è, ragionevolmente, riferibile al vissuto di un fenomeno naturale mal controllabile, se non

con il distanziamento sociale (di per sé stressante) e con i dispositivi di protezione individuale.
I DA sono più probabili in soggetti con tratti di personalità depressivi e ansiosi pre-esistenti la pandemia: tali soggetti, a fronte di un fenomeno non controllabile, e dal quale è dato difendersi solo con distanziamento e precauzioni, sono nella speciale situazione in cui, paradossalmente, è dato difendersi anche dalla depressione e dall'ansia con misure o di per sé depressogene, quali il distanziamento, o che sottolineano i rischi, quali i dispositivi di protezione individuale.

Una ulteriore possibilità è l'insorgenza di un Disturbo Post-traumatico da Stress (PTSD), provocata da una esperienza pandemica grave e significativa (presentazione di sintomi, ricovero, terapia intensiva, malattia di un familiare, ecc.): evitamento, impulsività, depressione ansia, ne sono le caratteristiche; aldilà della classificazione, e della sintomatologia associata, l'origine del fenomeno è la stessa del DA, da cui il PTSD si distingue per gravità e durata.
La sofferenza psichica, nel PTSD, si prolunga ben oltre l'esposizione all'evento traumatico, e interferisce gravemente con la vita personale e lavorativa.

Le caratteristiche del PTSD, si precisa ulteriormente, sono l'esposizione all'evento traumatico, pandemico nel nostro caso, e in seguito la riesposizione (flashback, incubi, e sensibilità a stimoli scatenanti il ricordo dell'evento traumatico), evitamento di esperienze esterne e interne sollecitanti il ricordo dell'evento pandemico stressante, e ancora alterazione negativa di pensieri ed emozioni, iperattivazione che contrasta le limitazioni richieste dalla pandemia e, in qualche caso, amnesia di qualche specifico evento pandemico cui si sia assistito.

Da rilevare che, nel decorso pandemico continuo, anche come flusso di notizie, è quasi impossibile dimenticare e collocare l'evento nel passato non attuale, ancor più se l'evento coinvolge direttamente il paziente.
Un meccanismo di difesa molto allarmante, per le sue conseguenze individuali e sociali, è la negazione della realtà della malattia Covid-19, della sua gravità in molti casi, della sua letalità (circa 140.000 decessi in due anni), e della utilità dei vaccini.
La negazione è un meccanismo di rimozione, e scotomizzazione dalla coscienza, di un conflitto o di qualcosa di intollerabile alla coscienza stessa, meccanismo utilizzato solo quando la psiche sarebbe in grave pericolo di destrutturazione se quel contenuto fosse ammesso nella coscienza stessa [(6)].

Per questo, rifiuto delle mascherine, dei vaccini, del distanziamento personale e sociale, della nozione della gravità di Covid-19, comparsa dei no-mask, dei no-vax, dei parties per infettarsi e contestualmente vaccinarsi, e infine accuse a governi, Big-Pharma, governanti, di manipolare e ingigantire un fenomeno epidemico ordinario a scopi di controllo della popolazione.
A tali soggetti che negano è inutile riservare sarcasmo e ostilità (anche se occorre limitare le conseguenze del loro atteggiamento); bisogna rendersi conto che essi stanno mobilitando un estremo meccanismo di difesa della loro integrità psichica: l'espulsione dalla coscienza delle rappresentazioni contrarie alla verità del principio del piacere e, cioè, della ricerca istintiva del piacere e dell'evitamento del dolore.

Il principio di realtà, che consente di posticipare, o rimpiazzare sublimando, la soddisfazione istintuale del piacere, è, in queste persone, del tutto disfunzionale.
Essendo, evidentemente, irrealistica l'ipotesi di un trattamento psicologico individuale di coloro che negano Covid-19, la sua realtà e i suoi (per ora imperfetti) rimedi, bisogna interrogarsi sull'adeguatezza di interventi duri di critica nei loro confronti, e auspicare invece atteggiamenti pacati nella comunicazione e controllati nelle eventuali sanzioni. Sanzioni dure potrebbero ulteriormente inasprire chi nega; sanzioni pacate, augurabilmente, potrebbero favorire comportamenti alternativi.

Da rilevare che, nei mezzi di comunicazione, episodicamente emerge il risentimento, anche aspro, di chi, avendo bisogno di cure in ricovero per patologie anche gravi, vede posticiparsi, a volte sine die, la possibilità di ricovero, nei confronti dei no-vax, che, come noto, occupano in maggioranza posti letto in reparti ordinari e terapie intensive, con ciò rendendo difficile il ricovero per i pazienti con altre patologie.

Da rilevare anche, come paradosso espresso da alcuni medici, specie di medicina d'urgenza, che si afferma possibile un'ipotesi "nera", cioè il dover scegliere se ricoverare un vaccinato o un non vaccinato di pari gravità, a fronte della disponibilità di un solo posto letto, dicendosi forse a favore di un protocollo che dia la preferenza al vaccinato.
Sembrerebbe più in accordo con la tradizionale etica medica invocare, dove necessario, una espansione dei posti letto nei reparti che si preveda prossimi alla saturazione.

Ancora nella dimensione psicosociale è da considerare la recente introduzione, in una Regione italiana (e, in via di progettazione, in più di una), della possibilità di autodiagnosticarsi infetti con tampone antigenico, meglio se di terza generazione, e, dopo opportuna quarantena domiciliare, dichiararsi guariti con analogo tampone, registrando il tutto su fascicolo elettronico regionale: dando per scontata la buona fede dei pazienti, e non trascurando il sollievo che ne verrà al sistema sanitario regionale, pure è da dire che la validità del test antigenico non è paragonabile a quella del molecolare.

Si è di fronte a un chiaro processo psicosociale, per cui la complessità del problema è semplificata dando per acquisita la maggiore prevalenza di Omicron, la sua minore virulenza, e la capacità di autodiagnosi del paziente infetto.
Probabilmente, il procedimento descritto esenta da complessità assistenziali e da costosi sequenziamenti, peraltro ormai problematici, data la dimensione epidemica, ma è da sottolineare il procedimento mentale retrostante dell'autorità sanitaria, certamente pensoso del bene comune complessivo, ma certamente ormai lontano dallo scrupolo diagnostico tradizionale.
E' da augurarsi sia vero che le manifestazioni cliniche pandemiche si siano "raffreddorizzate", e che questo consenta endemizzazione in serenità.

Per amor di verità, occorre distinguere dai no-vax i soggetti che, di solito di adeguato livello scientifico, si interrogano sulla opportunità di frequenti vaccinazioni sulla base di argomenti immunologici e anche epidemiologici (la OMS sembra, in dichiarazioni estemporanee di suoi esponenti, a volte, scoraggiare le ripetute vaccinazioni nel mondo sviluppato, augurando di destinare le dosi di vaccino così risparmiate al terzo mondo, e questo non solo e non tanto per considerazioni umanitarie, ma per diminuire la probabilità della comparsa di nuove varianti tra popolazioni non vaccinate).

Al momento, l'argomento non sembra avere risonanza politica nel mondo sviluppato, e non è difficile immaginare il grado di ostilità che una simile decisione potrebbe generare tra i governati.
Salvo sparute minoranze, i cittadini dei paesi sviluppati sembrano favorevoli alla fornitura di vaccini al terzo mondo solo nella misura in cui i vaccini non scarseggino per loro.
La compassione sembra possibile solo da posizioni di raggiunta tutela vaccinica cospicua, per quanto imperfetta.

Infine, è da descrivere l'atteggiamento psicologico, nel contesto pandemico, che aiuta ad esentarsi da DA e altre psicopatologie: i soggetti che ne sono capaci riescono, in variabile misura e, secondo le circostanze, a marginalizzare nella coscienza il rischio di contrarre l'infezione, a patto di cautele che sembrino a loro sufficienti; non c'è negazione, posto che il dato epidemico può essere richiamato alla centralità della coscienza e dell'azione ritenuta necessaria, in qualsiasi momento, senza negarne la presenza.
Da segnalare che, tra i pazienti psichiatrici, i soggetti con disturbi depressivi e ansiosi sembrano più vulnerabili sul piano psicopatologico all'esperienza pandemica, mentre gli psicotici con tratti autistici appaiono, relativamente, meno vulnerabili, probabilmente per la chiusura in poche consolidate abitudini e in contenuti ideativi spesso scollegati dalla realtà.

Nel gennaio 2022, è segnalato [(7)] che la performance cognitiva di 39 bambini nati durante la pandemia, nel 2020 e 2021, parte di un campione di 600 bambini da tre mesi a tre anni, nel 2020 e 2021, ottiene punteggi più bassi in test di apprendimento precoce che includono il linguaggio, la capacità di comporre un puzzle, e abilità motorie come lo stare in piedi e camminare.

Le madri non erano state contagiate in gravidanza. L'interpretazione di un simile dato non è semplice,

potendo variare da un rapporto madre-bambino disturbato dalle reazioni psicologiche della madre alla contingenza pandemica, all'effetto sul figlio – da alcuni ipotizzato - di ansia e depressione della madre in gravidanza, come evidenziabile con immagini da risonanza magnetica sulle connessioni tra amigdala e corteccia prefrontale, nel figlio studiato dopo la nascita, cioè tra aree coinvolte nell'elaborazione emozionale e aree responsabili per il funzionamento esecutivo.

Un campione più ampio, e uno studio longitudinale, potranno consentire interpretazioni più univoche; in ogni caso, è da osservare che, rilevato il problema su dati bambini, si potrà configurare un programma di recupero delle abilità deficitarie.

Le modalità di trasmissione di Sars-Cov-2, per droplets e per aerosol, hanno cambiato non solo la prossemica, imponendo un maggior distanziamento interpersonale nei contatti sociali e familiari, ma anche, causa la mascherina, la mimica, almeno in quasi tutti i contesti non strettamente familiari, quando la mascherina è tolta.

E' comune osservazione che, indossando la mascherina, gli atteggiamenti mimici sono delegati allo sguardo, alle orbite e alla fronte, agli atteggiamenti e movimenti del capo e ad una eventuale gestualità. Singolarmente, è comunque segnalato [(8)] che indossare la mascherina aumenterebbe l'attrattività di chi la indossa.

Nell'adulto, potrebbe essere in gioco un aumento dell'attenzione e dell'interesse verso l'altro, il cui viso è in parte celato.
Un simile effetto era già stato segnalato nel febbraio 2021 da ricercatori dell'Università di Cardiff sugli utilizzatori della mascherina chirurgica (https://osf.io/9p5q7/). Riguardo i bambini di pochi mesi, la mascherina della madre potrebbe rendere meno decifrabili gli stati emotivi e la corrispondenza di questi a momenti del rapporto con il piccolo.

Il rifiuto del vaccino, o l'esitazione a vaccinarsi, con ritardo non privo di conseguenze per la persona e la collettività, è fenomeno complesso.

Nel luglio 2021, è stata effettuata una metanalisi della letteratura in proposito [(9)] ricercando su PubMed e Web of Science i contributi specifici, utilizzando opportune keywords, e scegliendo articoli redatti in inglese, riguardanti esitazione e rifiuto vaccinale in date popolazioni, circa studi utilizzanti, tecniche di misura e peer-reviewed su testo completo prima della pubblicazione.

Sono stati considerati 209 articoli.
L'esitazione vaccinale maggiore è stata rilevata in paesi di lingua araba e, a parte questo, in generale, i fattori più importanti nel determinarla sono apparsi una percezione negativa dell'efficacia dei vaccini, della loro sicurezza, appropriatezza e prezzo (in Italia, come noto, la vaccinazione è gratuita per il singolo).
I soggetti più esitanti sono risultati essere donne, giovani, persone di più basso livello culturale, con reddito più basso, residenti in aree rurali e autoidentificantesi in una minoranza etnica o sociale.

Come si vede, le motivazioni più pittoresche all'esitazione vaccinale (presenza nel vaccino di grafene; inoculazione, con il vaccino, di sostanze volutamente dannose, con effetti neurologici o mortali a breve e medio termine) che ricorrono sui social media, non sono state rilevate come tali.
L'esitazione femminile, almeno in Italia, è spesso associata a timori circa la fecondità.
L'esitazione dei giovani deriva dalla nozione di una minore patogenicità di Sars-Cov-2 nell'età giovanile, oltre che da un'idea di sé come capace di resistere comunque all'infezione e alla malattia proprio perché giovani.
Basso livello culturale, basso reddito, residenza rurale, appartenenza a una minoranza etnico-sociale, depongono per una diffidenza preconcetta verso ciò che proviene da livelli culturali e socio-politici più alti.

A questo, si può commentare, nel tempo si è aggiunta la nozione che il vaccino protegge, ma non in assoluto, da gravi conseguenze dell'infezione, quali necessità di ricovero in terapia intensiva e decesso, ma non protegge da possibile infezione, magari asintomatica e da malattia non grave: tale nozione è stata interpretata da molti no-vax come una prova dell'inutilità del vaccino.

Alcuni no-vax, contrari al vaccino, ma desiderosi di immunità naturale, hanno cercato volontariamente di infettarsi: un possibile risultato è quello ottenuto, in gennaio 2022, da Hanna Hortà, famosa cantante ceca, che è riuscita a contrarre volontariamente l'infezione, ma è poi deceduta per Covid-19.

Sia consentito rilevare che, nel nostro paese, nella concitazione vaccinale, una comunicazione tranquillizzante, seppur veridica, sugli effetti avversi possibili dei vaccini, non è stata sempre organizzata ed efficace, limitandosi a volte alla frase apodittica sul favorevole rapporto rischi/benefici, frase che talvolta ha lasciato dubbiosi molti, timorosi di rientrare nel novero dei rischi possibili.

L'adattamento più efficace osservabile è quello di chi riesce a marginalizzare dal campo cosciente la nozione della pandemia, richiamandola prontamente quando è necessario attuare cautele, vaccinarsi, utilizzare dispositivi di protezione individuale: assetto cognitivo-emotivo non semplice da adottare, dato che, di solito, la possibilità di pericolo tende a pervadere il campo cosciente anche come sola ipotetica eventualità.
Altro meccanismo è quello indotto dalla sanità pubblica in affanno, un meccanismo per cui dà sollievo la possibilità di autotesting dei vaccinati, che attestano positività e negativizzazione: il vero sollievo è per il sistema sanitario, alleggerito da oneri; il sollievo fantastico è quello di chi interpreta la disposizione come indizio di minor gravità del problema.

Per quanto riguarda i giovani tra i 5 e i 19 anni, l'incidenza di Covid-19 è stimata attualmente tra le 2 e le 3 volte superiore a quella di altre fasce di età: in generale, i giovani sembrano in maggioranza favorevoli alla vaccinazione, ma tra i genitori, anche vaccinati, si osservano esitazioni, in senso lato protettive, nei confronti dei figli, così indicando una certa diffidenza nei confronti delle rassicurazioni di immunologi e pediatri, e l'idea di poter essere – essi stessi - sufficiente protezione, con le opportune precauzioni, contro il virus.

Aldilà delle critiche razionali (per esempio, non c'è esitazione per la vaccinazione abituale dei figli, preludio dell'ammissione a scuola), di tale atteggiamento va tenuto conto nella offerta vaccinale, che dovrebbe essere al massimo rassicurante, cauta nei toni, comprensiva dell'atteggiamento protettivo dei genitori, che si traduce però, per i figli, in minore protezione dall'infezione.

Ancora, nel decorso post-Covid-19 in età evolutiva, si osserva un aumento della prevalenza di diabete di tipo 1.
Questi dati dovrebbero essere, con opportune presentazioni, portati a discutere l'esitazione vaccinale dei genitori, tenendo comunque presente che in essa vi è una componente protettiva, sia pure irrazionale, nei confronti di tutto ciò che possa turbare il benessere dei figli, almeno nella percezione immediata.

Vi è inoltre una fantasia, peraltro derivabile, se non comprensibile: tenere, nella fantasia, lontano il figlio dalla dimensione drammatica del Covid-19; una sorta di rimozione protettiva dell'angoscia del genitore.

L'Ufficio Nazionale di Statistica Britannico, il 6 gennaio 2022, ha diffuso un rapporto sulla prevalenza di sintomi, a seguito di malattia Covid-19, persistenti dopo 4 settimane dai primi sospetti di infezione, e non spiegabili da altre patologie. Circa il 2% della popolazione, pari a 1,3 milioni di persone, non attualmente infetta, sta vivendo tali sintomi, denominati long-COVID.
Lo stato di salute percepito e i sintomi di seguito elencati, sono stati raccolti esaminando 351.850 risposte alle domande del Coronavirus Infection Survey, risposte rappresentative della popolazione al di sopra dei due anni, raccolte, in un periodo di 4 settimane, nel novembre-dicembre 2021.

I sintomi più comuni, presenti tra il 30 e il 40% dei soggetti, sono la spossatezza, parosmia o anosmia/ageusia, difficoltà respiratorie, difficoltà a concentrarsi.
Altri sintomi rilevati: insonnia, vertigini, ansia, depressione, sensazione di malessere, inappetenza, cefalee.
E ancora: senso di costrizione toracica, tosse, palpitazioni, faringodinia, formicolio e dolore agli arti, acufeni, diarrea, febbre, eruzioni cutanee.

Tali sintomi riguardano soprattutto soggetti tra i 35 e i 69 anni di età, principalmente donne, e in coloro che vivono in aree socialmente svantaggiate, in personale sanitario, insegnanti, assistenti sociali, disabili e portatori di patologie croniche.
Le ipotesi esplicative variano da meccanismi autoimmuni innescati dall'infezione alla persistenza di serbatoi di coronavirus, nel sistema nervoso, o nell'intestino, o nel fegato.
Una revisione del 1 novembre 2021 [(10)] ha elencato oltre 100 sintomi classificabili long-Covid e non fornisce spiegazione possibile della diversa prevalenza nelle varie coorti di pazienti esaminati.
Non è chiaro se il vaccino protegga da long-Covid.

Tuttavia, nell'app Covid Symptom Study, del King's College di Londra, i vaccinati con due dosi riferiscono metà della prevalenza di long-Covid rispetto ai dati dell'Ufficio Nazionale di Statistica: i dati sono però criticati per la campionatura e la maggior prevalenza di donne.

E' da sottolineare che, nella diagnostica abituale, molti dei sintomi riferiti e sopra elencati, non potendosi evidenziare una causa sottostante, sarebbero diagnosticati come funzionali, eventualmente in via reattiva allo stress psicologico per aver contratto il Covid.
Ma una simile ipotesi contrasta con l'ampiezza del numero degli interessati dal long-Covid, con la varietà dei sintomi, con la presenza di sintomi, dalla parosmia/ageusia agli acufeni, dall'eruzione cutanea alla febbre, dalla costrizione toracica alle parestesie/formicolii, non riconducibili a funzionalità.

Per detti sintomi non è stata ipotizzata alcuna terapia psicofarmacologica, per molti di essi chiaramente improponibile: solo la prudente valutazione medica, e la conseguente prescrizione con posologie molto caute, mirata a un dato sintomo, potrebbe indicarne, ma non dimostrarne, la funzionalità.

Se Sars-Cov-2 agisca direttamente sui neuroni, o piuttosto se fenomeni autoimmuni interessino i vasi del SNC, è tuttora oggetto di studio.

Quello che interessa sottolineare è che la pandemia, in via psicogena, oltre i DA precedentemente discussi, ha determinato una spiccata incidenza di disturbi depressivi e ansiosi [(10)] e disturbi del comportamento alimentare [(11)].
Il "fardello nascosto" o "hidden burden" dei casi di depressione [(12)], a livello dei 204 paesi presi in considerazione, è stimato al 28% in più rispetto al pre-pandemia, per circa 53 milioni di casi complessivi; i casi di ansia, a livello globale circa 76 milioni, aumentano del 26% rispetto al pre-pandemia.

I disturbi del comportamento alimentare, in pandemia, sembrano quadruplicati rispetto al pre-pandemia.
Una dimensione da osservare nel tempo sarà quella della vita comportamentale ed emozionale dei bambini e degli adolescenti: la percezione di un pericolo immanente, controllabile indirettamente con precauzioni e vaccini, limita la ricerca e il mantenimento di spazi di rapporto reale ed interpersonale idonei alla costruzione di sé.

Verosimilmente un ruolo vicario è rappresentato dai rapporti interpersonali residui e dalla dimensione virtuale di internet.
Da segnalare, a proposito di adolescenti e non solo, che in pandemia sono aumentati rapporti sessuali virtuali su varie piattaforme di comunicazione, così sostituendo le interazioni interpersonali reali, con effetti da verificare, dipendenti dalla durata e dall'intensità del distanziamento e dall'evoluzione della pandemia.

Lo stato psicologico della popolazione in pandemia Covid-19, sembra di poter affermare, è la somma vettoriale, mutevole nel tempo e a seconda della intensità dei vari vettori, dell'incidenza e prevalenza della malattia, della presentazione di essa nei media, della percezione individuale del fenomeno.

I dati epidemiologici non sono manipolabili, salvo la proposta di presentazione settimanale, invece che giornaliera, di essi, che non sarebbe manipolazione vera e propria, ma certamente scelta comunicativa distraente.

La presentazione dell'epidemia nei media varia, si constata, dall'allarmismo più estremo alla minimizzazione, spesso prendendo a esempio, per minimizzare, iniziative di altri paesi che

evitano il lockdown, o rendono opzionali le cautele, i distanziamenti, i dispositivi di protezione individuale.

Terzo vettore è la risposta psicologica collettiva, spesso non omogenea nella popolazione (vedi la distinzione tra no-vax e pro-vax, no-mask e pro-mask, ecc.), influenzata dai primi due vettori enunciati e capace di influenzarli a sua volta.

Entro limiti realistici, la percezione del fenomeno pandemico e la sua rappresentazione nei media, sono orientabili, per libera scelta individuale, suggerimento terapeutico, atteggiamento dei media. Di fatto, i servizi di salute mentale dovranno far fronte, nel tempo prevedibile, ai "fardelli nascosti" prima segnalati.

Nel frattempo, un pedagogia sociale circa la pandemia, allo scopo di promuovere un'esperienza dei fatti ritenuta utile ai fini generali di controllo degli eventi pandemici appare un'operazione non semplice, non lineare nei risultati [13]: percepire i fatti, quelli pandemici nello specifico, non può essere fotografia di essi nei vari istanti, ma è piuttosto fare ipotesi sul mondo osservato in pandemia, codificare il tutto in strutture simboliche operabili da processi mentali di elaborazione.

Pertanto, il proposito di fornire una visione unificata del problema appare illusorio e, ragionevolmente, dovremo confrontare a lungo visioni in contrasto, anche sui fatti del nostro paese e degli altri paesi a confronto.

BIBLIOGRAFIA

1. Gunnell D, Appleby L., Arensman E. et. Al. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. The Lancet Psychiatry April 2020. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30171-1.

2. ISTAT. Il fenomeno suicidario in Italia. Aspetti epidemiologici e fattori di rischio. https://www.epicentro.iss.it/mentale/giornata-suicidi-2020-fenomeno-suicidario-italia.

3. Istituto Mario Negri, Dipartimento di salute Pubblica. Covid-19 e stress da isolamento: i risultati dell'inchiesta nazionale sul disagio psicologico durante la quarantena. https://www.marionegri.it/magazine/covid-19/sondaggio Giugno 2020.

4. Costantini A., Mazzotti E. Italian validation of CoVid-19 Peritraumatic Distress Index and preliminary data in a sample of general population. Riv Psichiatr 2020;55 (3) : 145-151 .

5. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC.

6. Musatti C. Trattato di psicoanalisi. Bollati Boringhieri, Torino, 2015 .

7. Wenner Moyer M. The Covid generation: how is the pandemic affecting kids' brain ? Nature. 2022 Jan; 601 (7892),180-183. doi: https://doi.org/10.1038/d41586-022-00027-4.

8. Parada P., Herrero-Fernàndez D., Jorge R., Comesana P. Wearing mask hinders emotion recognition, but enhances perception of attractiveness. Personality and Individual Differences Vol 184, January 2022, 111195 https://doi.org/10.1016/j.paid.2021.111195.

9. Cascinia F., Pantovich A., Al-Ajlounic Y., Faillad G. , Ricciardi W. Attitudes, acceptance and hesitancy among the general population worldwide to receive the COVID-19 vaccines and their contributing factors: A systematic review. EClinicalMedicine –Published by The Lancet, September 2021 https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101113t.

10. Hayes L. D., Ingram J. Sculthorpe N.F. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. Front Med, 01 nov 2021, https://DOI.org 103389/fmed/2021.750378.

11. Zipfel S., Schmidt U., Giel K.E. The hidden burden of eating disorders during the Covid-19 pandemic. The Lancet Psychiatry, Jan 2022, DOI: https:// doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00435-1 .

12. Santomauro D.F., Mantilla Herrera A.M., Shadid J., Whiteford H.A.,, Ferrari A.J. Global prevalence and burden of depression and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the covid-19 pandemic. The Lancet, 398,10312, P1700-1712, Oct 08 2021, https://doi.org/10.1016S014o-6736(21)02143-7.

13. Spadafora R. Fotogrammi in movimento del Covid-19 nella mente e nel comportamento. In: Spedicato Iengo E., Palladini M. Il soccorso delle parole. Orizzonti di senso durante la pandemia. Franco Angeli, Milano, 2021.

Alessia Cabrini

IL RUOLO DEI PROFESSIONISTI SANITARI E LA GESTIONE DELLO STRESS NELL' EMERGENZA DA COVID-19

INTRODUZIONE

Da quando è cominciata l'emergenza sanitaria correlata alla diffusione della malattia da COVID-19 i professionisti sanitari sono impegnati in prima linea a fronteggiare l'epidemia nei vari setting del servizio sanitario, esposti al rischio di infezione e a un sovraccarico emotivo: carenza di adeguati dispositivi di protezione individuale, turni di lavoro incalzanti, fatica fisica, riduzione delle risorse umane e in alcuni casi precarietà organizzativa.
A questo si aggiungono situazioni determinate dalla forte pressione a cui è sottoposto il servizio sanitario, che possono contribuire ad appesantire ulteriormente il vissuto emotivo dei professionisti stessi.

Gli operatori della sanità, con i vari diversi ruoli e mansioni, hanno dovuto affrontare un'emergenza senza precedenti, scontrandosi quotidianamente con un pericolo insidioso, invisibile, che sollecita al massimo grado il Servizio Sanitario Nazionale, facendo crescere i carichi di lavoro insieme alla tensione fisica e psichica.

L'Italia, è stata una delle nazioni più colpite in Europa e nel mondo con oltre **9.826.789 casi contagiati** accertati di cui circa **142.771 deceduti** da inizio pandemia nel 2020 a gennaio 2022 [(1)] affrontando una crisi sanitaria senza precedenti, con gravi carenze organiche di professionisti sanitari e materiali di approvvigionamento dei dispositivi di protezione individuale, applicando modelli organizzativi nuovi, trasformando rapidamente strutture ospedaliere ed investendosi della responsabilità di essere esempio della gestione a livello Europeo.

Per quanto riguarda gli operatori sanitari se sin da inizio pandemia fossero state adottate misure di protezione aggressive (come occhiali protettivi, maschere FFP2 e camice idrorepellente) la loro sicurezza sarebbe stata maggiormente garantita durante la presenza di focolai di epidemia da COVID-19 – o future epidemie.
Forse è stato sottovalutato il pericolo soprattutto nelle fasi iniziali in cui le informazioni erano ancora limitate su trasmissione e potenza infettiva del virus[(2)].

Lo scopo di questo articolo è quello di evidenziare il lavoro svolto dai professionisti sanitari per affrontare il periodo di emergenza supportando il loro ruolo fondamentale, mettere in risalto le difficoltà e i problemi incontrati durante l'epidemia da Covid-19 in relazione al rischio contagio e allo stress lavoro correlato a cui sono stati sottoposti.

DIFFUSIONE E CONTAGIO DEGLI OPERATORI SANITARI

La carenza dei DPI, come la mascherina FFP2, la scarsa conoscenza iniziale della diffusione e della contagiosità del virus, sono state le cause principali di trasmissione dell'infezione tra il personale medico, infermieristico e di tutte le altre professioni sanitarie.

Gli operatori sanitari sono stati definiti "eroi" come soldati in trincea contro la diffusione del virus che stava colpendo l'Europa, l'Italia e il mondo.
Sono medici, infermieri, operatori sanitari che hanno lavorato duramente in corsia offrendo assistenza e cura alle migliaia di ammalati COVID-19 cercando di concentrarsi in primis su tale categoria di pazienti ma non dimenticando di dare assistenza anche agli altri pazienti bisognosi di cure.

Fondamentale è stato anche il ruolo del Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico, impegnato nelle varie fasi di governo e processo dell'emergenza, poiché chiamato in prima linea a dare risposte mirate e sicure attraverso le analisi che effettua in laboratorio.

I Tecnici Sanitari di Laboratorio Biomedico (TSLB), così come gli altri professionisti sanitari, sono stati esposti al rischio di contagio per esposizione professionale al virus, e pertanto sono dovuti ricorrere alle opportune misure di prevenzione e protezione disponibili in relazione alle caratteristiche del quadro clinico di COVID-19.

La categoria più esposta ad ammalarsi e ad infettarsi è risultata essere quella degli infermieri come si evince anche nel Bollettino dell'Istituto Superiore di Sanità di fine aprile 2020.
Nei primi due mesi della pandemia il 47% dei contagi era rappresentaro dagli infermieri e dagli ostetrici, cioè su quasi 10000 infetti su circa 260 mila infermieri a livello nazionale. Mentre il personale medico rappresentava il 22% (totale di tutta la categoria medica) dei casi del settore sanitario.

La categoria che ha avuto più contagiati e più morti è stata quella degli infermieri come da grafico e figura allegati.

Grafico VI. operatori sanitari con infezione SARS-COV-2 per ruolo.

OPERATORI SANITARI CHE HANNO ACQUISITO L'INFEZIONE DA SARS-COV-2 PER RUOLO/QUALIFICA PROFESSIONALE (DATO DISPONIBILE PER 20.593/20.831).

RUOLO/QUALIFICA	N	%
Medici Ospedalieri	3.748	18.2
MMG/PLS	328	1.6
Altri medici	458	2.2
Infermieri e ostetrici	9.755	47.4
Operatori socio sanitari	2.998	14.6
Altre professioni sanitarie	3.306	16.0
Totale	**20.593**	

Figura 1. Operatori sanitari con infezione SARS-COV-2 per ruolo al 28 aprile 2020.

Dalla figura 1 si evince la contagiosità della categoria degli infermieri e degli ostetrici con **9.755** sanitari coinvolti su un totale di **20.593** operatori contagiati al **28 aprile 2020**.
Il numero degli operatori contagiati ha continuato a incrementarsi fino ad arrivare al **22 giugno 2020** ad un totale di **29.282** operatori sanitari positivi.

I vari Ordini professionali e di categoria con l'obiettivo di tutelare la salute degli operatori sanitari, specie nelle fasce più esposte all'infezione da Covid-19, avevano deciso di distribuire le mascherine FFP2 (o comunque di uguale livello di sicurezza) ai relativi professionisti sanitari.

Sempre dal bollettino dell'ISS del 28 aprile 2020 è possibile vedere l'incidenza percentuale di operatori positivi a livello regionale (di cui questi circa il 50% sono infermieri) che ha rispecchiato sostanzialmente l'andamento epidemiologico della pandemia.
Questo è il bollettino con la suddivisione degli operatori sanitari positivi per regione (**FIGURA 2**).

OPERATORI SANITARI POSITIVI PER REGIONE (%)

REGIONI	OPERATORI SANITARI POSITIVI (%
Lombardia	61,57
Emilia Romagna	10,77
Veneto	8,45
Toscana	3,89
Friuli Venezia Giulia	2,41
Puglia	2,12
Sardegna	2,03
Provincia Autonoma Bolzano	1,85
Provincia Autonoma Trento	1,55
Liguria	1,44
Umbria	0,82
Marche	0,75
Abruzzo	0,62
Calabria	0,48
Piemonte	0,38
Lazio	0,29
Sicilia	0,29
Molise	0,25
Basilicata	0,02
Valle d'Aosta	0,02
Campania	0,01
ITALIA	100,00

FIGURA 2. PERCENTUALE OPERATORI SANITARI CON INFEZIONE SARS-COV-2 PER REGIONE AL 31 DICEMBRE 2020.

Dai dati del monitoraggio al 31 Dicembre 2020 condotto dall' Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), considerando le denunce di infortunio riferite ai soli lavoratori assicurati, certifica che i decessi da Covid-19 sono stati in totale **423**, di cui il **40%** operatori sanitari e di questi il **61%** è rappresentato dagli infermieri.

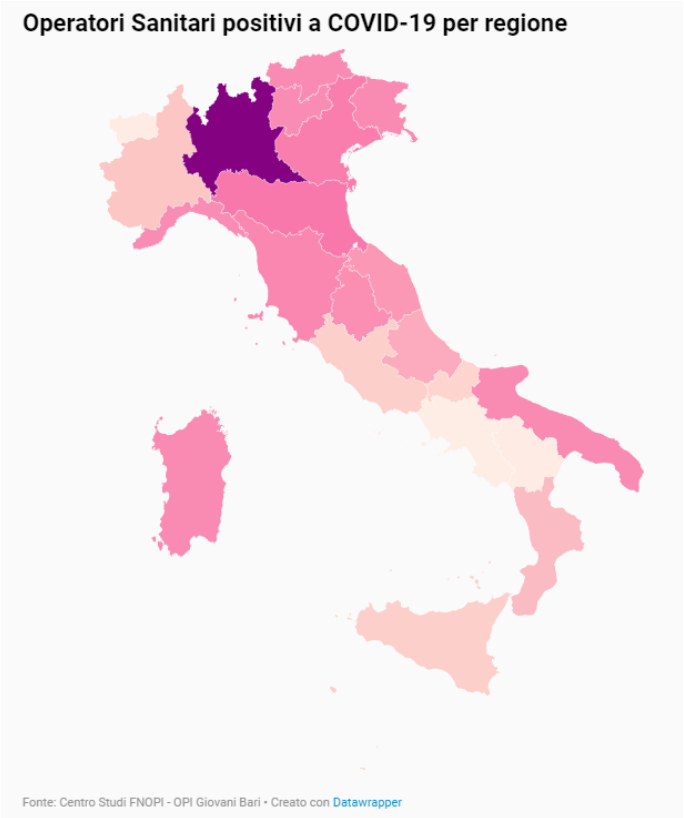


FIGURA 3. OPERATORI SANITARI POSITIVI PER REGIONE

Dalla **FIGURA 3** si vede che la regione Lombardia ha avuto il primato di operatori sanitari contagiati, seguita da altre regioni del Nord – Centro Italia quali Veneto, Emilia Romagna, Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Liguria e Toscana.

Molti operatori sanitari sono stati sottoposti alla quarantena che ha rappresentato un fattore di rischio per il possibile sviluppo di un disturbo post-traumatico da stress, anche anni dopo la risoluzione dello stato di emergenza.

Si riscontrano infatti nei lavoratori frequenti sintomi di disagio emotivo, intenso stress psicologico, ansia, depressione, paura e nervosismo, irritabilità, insonnia persistente e sintomi riferibili a disturbo post-traumatico da stress, insieme a penosi sentimenti di colpa e tristezza.

Stigma e discriminazione tendono poi a persistere anche per molto tempo dopo la quarantena e il contenimento dell'epidemia.
Lo stigma e il rifiuto sociale legati a fantasmi di possibile infezione verso gli operatori della salute da parte della popolazione vengono generalmente alimentati anche dagli abituali conoscenti, dalle persone dello stesso quartiere d'appartenenza.

In un simile contesto, è possibile l'incremento di un tangibile rischio di Burnout con conseguenze sul piano cognitivo, comportamentale, emotivo e fisico, come stanchezza, distacco pervasivo dagli altri, ansia, soprattutto nell'approccio a pazienti febbrili, irritabilità, insonnia, scarsa concentrazione e indecisione paralizzante, scadimento dei livelli di performance, e riluttanza nei confronti del proprio lavoro [(3)].

Allo stress di alcune strutture ospedaliere, e di tutto il sistema, si deve aggiungere anche il peso psicologico di questo lungo stato emergenziale.
Tra i decessi di sanitari, persone che sono morte per la malattia provocata da SARS-CoV-2 o da patologie favorite da questo virus, si contano anche infermieri (questi ultimi, comunque tutti positivi) che hanno deciso di togliersi la vita [(3)].

La constatazione che il **10%** degli infermieri non sia riuscito a fronteggiare l'emergenza pandemica arrivando alla decisione di togliersi la vita, [(4)] ci fa capire la dura realtà lavorativa ed emotiva che hanno dovuto affrontare.

Per quanto riguarda invece i Tecnici Sanitari di Laboratorio Biomedico (TSLB) molti erano coinvolti in prima linea H24 nei turni Covid-19 per garantire la processazione dei tamponi molecolari, accusando enormi difficoltà dal punto di vista psicofisico ed emotivo, in conseguenza allo sforzo richiesto per sopperire all'emergenza e per la turnistica complessa ed indaginosa a cui sono stati sottoposti, ; questo ha determinato per alcuni conseguenze da stress lavoro correlato.

UTILIZZO DPI

I Dispositivi di Protezione Individuale sono attrezzature utilizzate per tutelare la salute e la sicurezza dei lavoratori (guanti, occhiali, visiere, maschere facciali filtranti, scarpe, ecc.).

I DPI per le vie respiratorie sono diversi in base allo scopo per cui devono essere impiegati.
La protezione è garantita dalla capacità filtrante dei dispositivi in grado di trattenere le particelle aerodisperse, per lo più in funzione delle dimensioni, della forma e della densità, impedendone l'inalazione.

Gli indumenti da lavoro d'altra parte, non sono DPI (tute, camici, ecc.) e non proteggono il lavoratore dai rischi specifici, servono per lo più ad evitare di sporcare o contaminare gli abiti civili e devono essere tolti quando il lavoratore abbandona l'area di lavoro, riposti separatamente dai normali indumenti e, se necessario, disinfettati, puliti o sostituti.

I DPI sono classificati in tre categorie (Regolamento (UE) 2016/425):
I CATEGORIA: di progettazione semplice (guanti generici per normali attività di pulizia, creme barriera);
II CATEGORIA: dispositivi non inclusi nei gruppi I e III;
III CATEGORIA: di progettazione complessa, destinati a proteggere da lesioni gravi, permanenti o dalla morte (ad es. protezione delle vie respiratorie da agenti biologici pericolosi) per l'utilizzo dei quali è obbligatorio l'addestramento.

Il contatto con gli agenti biologici può avvenire in vari modi: attraverso la pelle, le mucose, le vie aeree, l'ingestione accidentale o per via parenterale anche tramite morsi, graffi e punture di insetti.

È necessario quindi, utilizzare i DPI specifici più idonei a prevenire le diverse modalità di infezione:
- protezione del corpo;
- protezione delle mani;
- protezione degli occhi;
- protezione delle vie respiratorie.

I DPI utilizzati per la **protezione delle vie respiratorie** sono diversi in base allo scopo per cui devono essere

impiegati; la finalità è sempre evitare o limitare l'ingresso di agenti potenzialmente pericolosi (fumi, polveri, fibre o microrganismi) nelle vie aeree.

La protezione è garantita dalla capacità filtrante dei dispositivi in grado di trattenere le particelle aerodisperse, per lo più in funzione delle dimensioni, della forma e della densità, impedendone l'inalazione. I microrganismi sono trasportati in aria adesi a particelle solide o liquide (bioaerosol) in grado di rimanere in sospensione per periodi di tempo variabili a seconda delle dimensioni.

Pertanto, nello svolgimento di attività che potrebbero causare dispersione di bioaerosol, è necessario utilizzare i DPI per le vie respiratorie per prevenire il rischio di esposizione agli agenti biologici patogeni.
Alcuni esempi di attività lavorative a rischio sono: le attività sanitarie a contatto con pazienti affetti da malattie infettive a trasmissione aerea, le attività zootecniche, alcune procedure condotte nei laboratori biologici e microbiologici, il lavoro presso impianti di trattamento di rifiuti solidi o liquidi e la manutenzione e bonifica di impianti idrici e di climatizzazione.

I DPI più utilizzati per la protezione delle vie aeree sono le semimaschere filtranti monouso che soddisfano i requisiti richiesti dalla norma tecnica UNI EN 149:2001 (Semimaschere filtranti antipolvere - Requisiti, prove, marcatura).
Questi dispositivi sono muniti di filtri che proteggono bocca, naso e mento; si suddividono in tre classi in funzione dell'efficienza filtrante: FFP1, FFP2 e FFP3.

Le lettere FF sono l'acronimo di "facciale filtrante", P indica la "protezione dalla polvere", mentre i numeri 1, 2, 3 individuano il livello crescente di protezione (bassa > 80%, media > 94% e alta > 99%).

In presenza di contaminazioni elevate o di agenti biologici estremamente pericolosi come quelli di gruppo 4 (per es. virus delle febbri emorragiche), potrebbe essere necessario isolare completamente l'operatore dall'ambiente esterno impiegando autorespiratori che forniscono aria diversa da quella dell'ambiente di lavoro.

In virtù del fatto che, in mancanza di una norma specifica, sono riconosciute valide le certificazioni CE di Tipo rilasciate da un Organismo Notificato, attualmente sono disponibili dispositivi per la protezione delle vie aeree dagli agenti biologici di gruppo 2 e 3, come DPI di III categoria che non rispondono alla norma UNI EN 149, ma sono dotati di certificazione CE di Tipo.

Per le attività sanitarie, veterinarie o di laboratorio e, comunque in presenza di pazienti, animali o campioni biologici potenzialmente infetti da microrganismi a trasmissione aerea responsabili di patologie gravi quali meningite, tubercolosi ecc., è raccomandato l'utilizzo di maschere intere con protezione P2, aventi capacità filtrante pari almeno al 95%, perdita di tenuta non superiore al 10% ed efficienza di filtrazione dei microrganismi del 94%.
Nell'esecuzione di particolari procedure assistenziali che possono aumentare il rischio di dispersione nell'aria di secrezioni respiratorie (es. broncoscopie, aerosolterapie) è raccomandabile dotarsi di protezioni aventi efficienza filtrante P3.

Non sono DPI le "mascherine chirurgiche" o "igieniche" sprovviste di filtro di cui alla norma UNI EN 14683, comunemente impiegate in ambito sanitario e nell'industria alimentare.
Queste infatti appartengono alla categoria dei dispositivi medici e non proteggono l'operatore, bensì il paziente o l'alimento dalle possibili contaminazioni.

Al termine della procedura di valutazione del rischio, nel DVR dovrà essere indicato il DPI da indossare (facciale filtrante, semimaschera, maschera a pieno facciale, autorespiratore).
I facciali filtranti monouso non dovrebbero essere riutilizzati e devono essere scartati se danneggiati, sporchi o contaminati da sangue o altri fluidi biologici; quelli riutilizzabili devono essere sanificati prima di essere nuovamente indossati [(5)].

Le Istruzioni Operative per la Sorveglianza del Personale del Sistema Sanitario Regionale – Regione Veneto) si ritrovano di fatto tradotte esattamente quanto indicato dal documento del WHO "*Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19)*" del 27 febbraio 2020 [(6)].

Tale documento prevede molti distinguo sull'uso dei DPI ed in particolare riguardo le mascherine, indica in diverse situazioni che non sono necessarie.
Esso è stato elaborato partendo dal presupposto che le persone asintomatiche e pauci sintomatiche molto difficilmente riescono a trasmettere la malattia.

Figura 4. DPI.

Abbiamo perso preziosissimo personale sanitario esperto (già formato e con esperienza), infettato in quanto poco protetto; poi si sono fatti i bandi di assunzione urgenti di nuovo personale inesperto, bisognoso di formazione.

Sono stati acquistati respiratori, ma poi ci si è trovati con poco personale per assistere i pazienti (con molti di quei nuovi respiratori occupati da personale sanitario infettato).

Tutto il personale sanitario delle zone ad alta endemia in Italia lavora indossando una mascherina chirurgica e occhiali protettivi in tutti i setting sanitari.
Le FFP2 devono essere sempre indossate da parte del personale della rete emergenza, trasporto pazienti, PS, radiologia, ed ovviamente infettivi e terapie intensive (più camice idrorepellente e occhiali protettivi).

In tutto questo contesto di pandemia si è dimenticato del tutto l'aspetto motivazionale ed emotivo del personale sanitario, che in una situazione di enorme sovraccarico di lavoro e di stress ha dovuto e deve preoccuparsi sopra ogni limite accettabile anche di rischiare di ammalarsi.

Personale sanitario che presenta caratteristiche umane e quindi pensa ai propri familiari a casa cui non vuole portare l'infezione, al collega già infetto e trasferito in terapia intensiva, al virus che sa bene non uccidere solo pazienti anziani fragili.
Anche su questo la letteratura è chiara: in queste situazioni bisogna fare di tutto per ridurre la probabilità di *burn out* degli operatori.
E la percezione di essere protetti dall'infezione è il primo punto per andare nella giusta direzione.

Gli operatori sanitari in prima linea hanno affrontato una battaglia contro una malattia sconosciuta e il confronto costante con la morte in senso di profonda solitudine e sconforto nell'affrontare questa tragica epidemia da COVID-19.

Il vissuto di solitudine e abbandono appare infatti come una sorta di filo conduttore di quasi tutte le testimonianze del personale in prima linea (medici, infermieri, fisioterapisti, tecnici, ostetriche, assistenti sanitari, OSS) e in tutti i setting (ospedale, territorio, RSA) [(7)] .

Il senso di abbandono ha riguardato diversi aspetti: la gestione clinica dei pazienti, le scelte legate al non poter curare tutti, l'impatto emotivo e la mancata protezione del personale dall'infezione.

IL SOVRACCARICO EMOTIVO

Gli operatori sanitari hanno lavorato durante questa epidemia sopportando carichi di lavori estremi, la mancanza di protezione, l'auto-isolamento dai propri familiari, dando per scontato che potessero esprimere al massimo competenza, dedizione, impegno, empatia. Sono stati definiti "eroi" anche se loro non vogliono sentire parlare di loro con questo termine.

Lo psicologo A. Maslow nel 1954 ha teorizzato la cosiddetta "gerarchia dei bisogni" che muove i comportamenti umani in cui afferma che ogni individuo, nella vita personale, sociale e lavorativa, opera per riempire dei bisogni che sono posti in una scala gerarchica.

Secondo tale modello non si passa al gradino successivo se non si sono consolidati i bisogni dei gradini precedenti.

Per fare un esempio, se non si ha da mangiare o si è in una condizione di pericolo tutto passa in secondo piano e l'unico obiettivo diventa quello di trovare cibo e mettersi in salvo.

Questi sono i primi due gradini della piramide. Ci sono inoltre altri bisogni, detti secondari che ci spingono ad avere relazioni familiari e sociali positive, a fare al meglio il lavoro che abbiamo scelto, ad esprimere in toto le nostre potenzialità, i nostri interessi e valori.

Nonostante tutto hanno espresso al massimo la loro competenza, dedizione, impegno, empatia e hanno risposto alla chiamata in servizio anche se erano in quiescenza oppure se provenivano da altre realtà lavorative come se ci fosse stata una battaglia e loro i soldati chiamati a combattere.
Tali bisogni sono propri dei due gradini al vertice della piramide.
Lo stesso Maslow aveva previsto che i gradini potessero essere saltati in nome di valori etici o religiosi molto forti [(8)].

Figura 5. Piramide dei bisogni di Maslow.

Quindi i carichi di lavoro estremi hanno inciso sul personale sanitario durante questa epidemia sui bisogni fisiologici: fame, sonno, stanchezza enorme, non poter andare in bagno o lavarsi. (Primo gradino)

La mancata protezione ha inciso sui bisogni di sicurezza (paura di infettarsi e di morire), ma anche sui bisogni di amore e accettazione (paura di infettare i propri familiari e propri pazienti).
Quindi secondo e terzo gradino.

Molti sanitari hanno deciso di auto-isolarsi dai propri familiari e non li hanno visti per settimane colmando parte dei bisogni di appartenenza e amore con la vicinanza ai propri colleghi.
Il personale che ha affrontato questa epidemia è stato privato della soddisfazione dei bisogni dei primi due gradini e di gran parte del terzo.

GESTIONE DELLO STRESS

La letteratura scientifica dedicata allo stress lavoro-correlato ha ampiamente confermato come il settore sanitario sia di per sé caratterizzato dalla presenza di fattori di rischio psicosociale strettamente legati all'organizzazione lavorativa, alla sicurezza e alla salute degli operatori: turni, reperibilità, gestione di emergenze/urgenze, carenza di personale; confronto quotidiano con situazioni di estrema sofferenza; potenziale rischio di episodi di aggressione verbale e/o fisica.

Fattori che in questo momento di emergenza sono grandemente amplificati, a partire da quelli relativi alla sicurezza degli operatori, cioè alle misure di prevenzione e protezione.

C'è un carico di stress post-traumatico diffuso negli operatori sanitari anche indipendentemente dall'essere stati contagiati in prima persona.

Al personale viene e veniva richiesto attenzione e meticolosità nell'indossare i presidi di protezione individuale, maschere, tute facendo attenzione per evitare il contagio anche durante la vestizione e la svestizione.
Da un punto di vista psicologico tutto era reso difficile, tutto affaticava, la lotta contro se stessi di resistere, di andare avanti nonostante la stanchezza e la difficoltà.

Lo scenario era di morte, di incertezza futura con pazienti che arrivavano soli, con maschere, con casco, con le maschere per l'ossigeno, con i ventilatori, con silenzio totale e corsa nei soccorsi, con occhi disperati in cerca di aiuto.

Figura 6. Disagio psicologico del personale sanitario.

La stessa corsa contro il tempo era in reparto ma anche nei laboratori analisi con i tamponi da processare che arrivavano in grandi quantità.
Fondamentale quindi per gli operatori sanitari saper organizzare, per quanto possibile, il lavoro mantenendo un monte ore ragionevole e facendo delle pause al fine di gestire lo stress per occuparsi della propria salute mentale e fisica.
Inoltre è importante utilizzare strategie individuali di gestione delle difficoltà (*coping*) rivelatesi efficaci in altri contesti che possono aiutare a superare anche una situazione completamente nuova e senza precedenti come l'attuale emergenza da COVID-19 [9].

Anche confrontarsi con i colleghi è fondamentale sia per coordinare le attività, sia per condividere la percezione personale e trovare un supporto reciproco, rispettando i diversi modi di reagire alla situazione critica.

Esplicitare un riconoscimento professionale nei confronti di un collega può rafforzare la motivazione e moderare lo stress.
Inoltre anche cercare di mantenere stili di vita salutari, mangiando e idratandosi a sufficienza e in modo sano sono elementi da non sottovalutare per essere in condizioni di affrontare la pressione che inevitabilmente viene accumulata; ridurre l'assunzione di caffeina, nicotina e alcol e concedersi sonno e riposo adeguati a ricaricarsi, oltre a fare un po' di esercizio fisico.

La pressione, lo stress e i sentimenti associati, possono far emergere sensazioni di impotenza e inadeguatezza verso il proprio lavoro.

È importante, quindi, riconoscere ciò che si è effettivamente in grado di fare per aiutare gli altri, valorizzando anche i piccoli risultati positivi; riflettere su ciò che è andato bene e accettare ciò che non è andato secondo le aspettative, riconoscendo i limiti legati alle circostanze.
È anche importante stare in contatto con gli stati d'animo personali, essere consapevoli del carico emotivo, imparando a riconoscere sintomi fisici e psicologici secondari allo stress.

Prendersi cura di sé e incoraggiare i colleghi a farlo è il modo migliore per continuare a essere disponibili con i pazienti oltre che rimanere in contatto con gli amici, la famiglia o altre persone di cui ci si fida per parlare e ricevere sostegno, anche a distanza.

CONCLUSIONI

Gli operatori sanitari, coinvolti nella rete di gestione dell'emergenza, impegnati sia in setting clinici di reparto, di laboratori analisi che di comunità, sono i pilastri su cui si fonda la risposta all'epidemia da SARS-CoV-2.
È quindi fondamentale investire quanto più possibile per proteggerne la salute fisica e mentale.

Implementare le risorse di supporto psicologico per sostenere gli operatori che quotidianamente si confrontano con l'emergenza, garantendole anche nel periodo successivo all'emergenza pandemica, può contribuire a potenziare le abilità di adattamento e a promuovere l'*empowerment* personale.

Le Aziende sanitarie e i vari dirigenti delle strutture sanitarie dovrebbero partecipare attivamente alla prevenzione dello stress emotivo degli operatori sanitari legato alla situazione di emergenza da COVID-19 attraverso alcuni contributi fondamentali, quali ad esempio garantire una buona comunicazione fornendo anche al personale aggiornamenti precisi e accurati su ciò che sta accadendo, contribuire a mitigare le preoccupazioni degli operatori legate all'incertezza e far percepire un senso di controllo.

Riferire anche *feedback* positivi utili a rafforzare il valore e l'importanza del ruolo svolto, oltre che promuovere il lavoro in **team**.
Importante è anche facilitare l'accesso ai servizi di supporto psicologico, assicurandosi che il personale sia a conoscenza di come e dove accedervi, incluso il supporto telefonico o altre opzioni di servizio a distanza, se disponibili [(10)].

In contesti a massiccia domanda assistenziale l'ingaggio professionale degli operatori direttamente coinvolti nell'emergenza è tale da non lasciare spazio all'elaborazione di una risposta psicologica o alla formulazione di una richiesta d'aiuto.
Per questo è fondamentale che il datore di lavoro faciliti questo processo.

Numerose Aziende sanitarie hanno già fatto passi concreti in questa direzione rendendo disponibile un servizio di supporto psicologico telefonico (o via skype), o attivando veri e propri ambulatori specialistici di salute mentale dedicati al sostegno dei professionisti sanitari coinvolti nell'emergenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità (ISS), Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica, Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19 -26 gennaio 2022.

2. https://www.saluteinternazionale.info/2020/03/salvare-gli-operatori-sanitari/.

3. https://ilbolive.unipd.it/it/news/peso-covid19-infermieri-operatori-sanitari.

4. https://www.fnopi.it/2020/07/15/covid19-analisi-deceduti-infermieri/ .

5. http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5373&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto.

6. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO, 2020 .

7. Elena Rubatto. Medici di famiglia in prima linea. Salute Internazionale, 07.04.2020.

8. https://www.saluteinternazionale.info/2020/05/la-solitudine-degli-eroi/.

9. Center for Mental Health Services [1994]. Disaster response and recovery: A handbook for mental health professionals. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, U.S. Department of Health and Human Services.

10. Documento OMS "Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak: Rights, Roles and Responsibilities of Health Workers, Including Key Considerations for Occupational Safety and Health".

Antonio Bruni

PESTILENZE E CULTURA

L'umanità ha sempre sofferto di epidemie e pandemie; alcune di esse hanno provocato stragi, riducendo anche di due terzi la popolazione mondiale, e blocchi della vita sociale ed economica.
Ricordiamo la lebbra, il vaiolo, la pestilenza manzoniana, la spagnola nel primo Novecento, l'asiatica negli anni Sessanta. Si facevano processioni e preghiere, peggiorando la situazione o si dava la colpa agli untori.

Le pandemie storiche sono state notevolmente letali e devastanti per la gravità dei mali e per l'assenza di strutture sanitarie e di strumenti terapeutici adeguati a combatterli.
La lotta a questi flagelli suscitò un incremento notevole degli studi e delle forme assistenziali. All'esordio del Novecento c'era grande entusiasmo nei confronti dei risultati della scienza e della farmacologia.

Si pensava che il progresso avrebbe cambiato il mondo e questo è accaduto, ma con alcuni confini.
I ricercatori, all'epoca di Louis Pasteur, sognavano un mondo senza batteri, finalmente puro e disinfettato. L'utopia scientifica pensava di poter dominare e modificare le leggi della natura; queste però procedono per strade che non corrispondono alle esperienze e ai desideri dell'umanità.

Virus e batteri continueranno a essere presenti con mutazioni e adattamenti alle nostre tecniche di cura. La tecnologia medica deve essere sempre vigile e insieme a essa la coscienza pubblica.

La pandemia attuale è grave ma non è superiore alle precedenti. Non bisogna sottovalutare il pericolo ma è necessario dargli la giusta dimensione.
La paura di morire a causa del virus non è così diffusa come dovrebbe essere.

I no-vax le antepongono la paura del vaccino e delle sue possibili implicazioni, il timore del complotto multinazionale e la ribellione a un'imposizione di legge.
Non credono di poter mancare a seguito dell'infezione. La faziosità ideologica è superiore al senso del rischio. Preferiscono negare l'evidenza dei fatti.

Sembra che sia più forte la preoccupazione per le conseguenze sull'economia, sul lavoro e sulla libertà. La bassa percezione della minaccia vitale può derivare da un aspetto dell'istinto di sopravvivenza (la morte riguarda gli altri e non se stessi) ma anche da un'insufficiente capacità di valutazione del fenomeno.
È necessario quindi affiancare agli strumenti delle vaccinazioni, delle strutture sanitarie, delle norme igieniche e delle restrizioni sociali anche quello della persuasione culturale.

Uno degli enunciati, forse il primo, è la necessità di adattarsi alla convivenza con il virus e con le insidie dell'infinitamente piccolo, come dobbiamo farlo con i disastri dell'infinitamente grande (terremoti, vulcani, tsunami).

Adattarsi significa controllare, più che cambiare, i nostri stili di vita. Riguardo al concetto di controllo pensiamo ai problemi dei rapporti sessuali.
La sifilide prima e l'HIV dopo hanno influito molto sulla libertà degli incontri, ne hanno cambiato le regole, ma non l'hanno eliminata.

Oggi sono diventati pericolosi anche gli innocenti saluti e dobbiamo modificare, non abolire, i convenevoli di approccio e di conoscenza.
Gli asiatici e gli africani sono da sempre abituati a mantenere le distanze anche nel saluto.

Non praticano nemmeno strette di mano, al contrario di noi occidentali, soprattutto latini, prodighi di abbracci, baci e pacche sulle spalle, di linguaggio del corpo oltre che verbale; comportamenti che si sono diffusi molto nella seconda metà del Novecento, in cui si è sviluppata e liberalizzata una maggiore confidenza nei rapporti sociali, prima rigidamente codificata anche nell'ambito famigliare.
Soffriamo e soffriremo per questa limitazione di espressione corporale che non significa però minore espressione affettiva.

Il termine in uso "distanziamento sociale" non appare appropriato; bisognerebbe invece definirlo "distanziamento fisico".
Disponiamo oggi di strumenti di frequenza sociale impensabili per uso comune solo trent'anni fa: telefoni cellulari e computer capaci di collegarci con qualsiasi parte del mondo e di trasmettere viva voce e immagini in diretta, oltre che foto e video.

Questi strumenti ci consentono intensi collegamenti non solo lavorativi ma anche affettivi, anche se virtuali.
I contatti fisici, oggi diradati e limitati, sono e saranno comunque possibili purché esternati con cautele e precauzioni.

Il secondo enunciato è che bisogna fare attenzione ai contagi nella comunicazione, anch'essi pericolosi.
Il fenomeno è stato definito "infodemia".
Le fonti di informazione sono molteplici e vanno da quelle tradizionali (stampa, televisione e radio) più attendibili, controllate e con direttore responsabile, a quelle in rete e per telefonia.

Chi redige o organizza la diffusione delle notizie in rete (le piattaforme) non ha responsabilità legale, in nome della neutralità dello spazio.
Lo straripare delle informazioni, dei commenti, degli allarmi, genera confusione e favorisce la diffusione di notizie false.
Chi inoltra la notizia deve essere molto cauto perché, con questa azione, la condivide.
La questione non è semplice ed è a doppio taglio. Come si può giudicare una notizia senza stabilire l'attendibilità della fonte e prima di leggerla?

Ognuno di noi deve essere scrupoloso nel selezionarle, allo stesso modo dell'evitare i contagi.

Quando apriamo un collegamento in rete, ogni nostra scelta è elaborata da un algoritmo che compila statistiche di tendenze; anche se non siamo d'accordo sui contenuti, concediamo un punto di vantaggio a favore della diffusione del messaggio e di conseguenza del suo potenziale economico e pubblicitario.
Nei fenomeni di massa vince la quantità delle visualizzazioni o degli ascolti.

Altro aspetto dell'infodemia: il dibattito scientifico appare sviluppato in modalità "tavolino del bar", con affermazioni a effetto in favore dei microfoni.
La simpatia può prevalere sulla credibilità.
Il linguaggio televisivo, per la sua velocità, limita o esclude gli approfondimenti e il chiaroscuro dei dubbi, dividendo i pareri in opposte fazioni.
La tendenza a parteggiare è presente anche tra gli scienziati.
Alcuni di loro hanno manifestato atteggiamenti antiscientifici.
Le loro affermazioni pubbliche possono generare confusione.
Il titolo di Premio Nobel non rende immuni dalla tentazione della sceneggiata in piazza. La ricerca scientifica deve essere separata dall'inseguimento della popolarità.

Non secondario nel deterioramento dell'informazione, è il dilagare delle parole inglesi che ha creato un nuovo linguaggio, l'itanglese.
In alcune frasi giornalistiche le parole straniere sono in numero superiore rispetto a quelle italiane.
Non si comprende perché si debba chiamare hub il centro vaccinale, booster il richiamo, lockdown la chiusura e così via.

Gli effetti negativi sono principalmente due, ma ce ne sono anche altri.
Primo: esclude dalla comprensione quanti non conoscono l'inglese quindi li offende.
Secondo: disabilita la lingua italiana dalla trasmissione del sapere scientifico.

La lotta al Covid è anche culturale.

David Giannandrea
Silvia Cenciarelli
Antonella Picchioni

LE COMPLICANZE NEUROLOGICHE NEL PAZIENTE AFFETTO DA COVID-19

INTRODUZIONE

In questo capitolo si parlerà delle principali complicanze neurologiche che possono verificarsi nei pazienti ospedalizzati per COVID-19.

Tali complicanze risultano frequenti: circa metà dei pazienti svilupperanno sintomatologia neurologica, dalla comparsa di mialgie, cefalea o altri sintomi aspecifici, allo sviluppo di veri e propri quadri di encefalopatia o complicanze cerebrovascolari (Romero-Sánchez et al., 2020).

ANOSMIA E DISGEUSIA

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

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

Dai dati di letteratura appare che le disfunzioni olfattive si sono risolte in più del 70% dei pazienti entro 8 giorni dalla risoluzione della patologia.
In una percentuale minoritaria dei pazienti, le disfunzioni di gusto ed olfatto sono state trattate con L-carnitina e/o vitamine, tuttavia attualmente non esistono dati per raccomandarne l'uso routinario (Lechien et al., 2020).

ENCEFALOPATIA

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

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

Se nonostante la loro correzione, dovesse persistere un quadro encefalopatico saranno necessari ulteriori approfondimenti quali l'esecuzione di neuroimmagini per escludere cause primitive (come ischemie o meningoencefaliti).

La risonanza magnetica è l'esame di scelta a tale scopo, che risulta alterata nel 56% dei pazienti.
I reperti di neuroimaging di più frequente riscontro sono l'ictus ischemico e l'encefalite (tra i reperti descritti in letteratura spiccano quelli compatibili con encefalite limbica, encefalopatia emorragica acuta, encefalopatia acuta disseminata, lesioni citotossiche del corpo calloso, nonché di encefalopatia non meglio specificata) (Kremer et al., 2020).

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

In corso di encefalopatia associata a COVID-19 i reperti EEGrafici e liquorali risultano essere tendenzialmente aspecifici, tuttavia tali esami sono utili soprattutto a scopo di diagnostica differenziale, per escludere ad esempio uno stato di male epilettico non convulsivo o lo sviluppo di una meningoencefalite (Helms et al., 2020)

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

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

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

SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ (GBS)

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

Sembra esserci una correlazione tra lo sviluppo di patologie dello spettro della GBS e le gravi sindromi respiratorie da SARS-CoV-2, che risultano avere le medesime caratteristiche clinico-laboratoristico-strumentali della GBS post-infettiva non associata a COVID-19.

In particolare, durante la malattia COVID-19 possono svilupparsi (Abu-Rumeileh et al., 2020):

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

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

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

Anche l'esame del liquido cefalorachidiano è di supporto nella diagnosi di GBS, specialmente nel paziente in cui il dubbio diagnostico, ad esempio nella diagnosi differenziale con la neuropatia del paziente critico, rimane elevato.
Il reperto liquorale caratteristico della GBS è la dissociazione albumino-citologica, cioè il riscontro di una elevata protidorrachia a fronte di una solo lievemente elevata o normale cellularità (Toscano et al., 2020).

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

Il trattamento più utilizzato nei pazienti con GBS e COVID-19 sono state le immunoglobuline ev, in una percentuale inferiore di pazienti è stata somministrata terapia steroidea o plasmaferesi.

Una parziale o completa remissione dei sintomi si è verificata nel 72% dei pazienti.
Nei pazienti con uno scarso o assente recupero è stata notata una maggiore frequenza, seppur non significativa, di reperti anamnestici o radiologici di polmonite COVID-relata, nonché un'età più avanzata (Abu-Rumeileh et al., 2020).

MALATTIE CEREBROVASCOLARI

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

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

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

È di conseguenza fondamentale sensibilizzare la popolazione, anche con campagne di informazione su scala regionale e nazionale, ad un tempestivo accesso ai servizi sanitari di emergenza in caso di comparsa acuta di sintomi neurologici.
Si segnala inoltre che l'esponenziale incremento del ricorso al servizio di emergenza potrebbe anche aver limitato le capacità di risposta a chiamate per codici ictus, che poi sono stati gestiti al di fuori degli usuali percorsi Stroke.
In ultimo, la sintomatologia neurologica potrebbe essere stata mascherata o mal interpretata nei pazienti con importante impegno respiratorio o in condizioni critiche (Aguiar et al., 2020).

Nella maggior parte dei casi, l'ictus avviene a distanza di 1-3 settimane dall'esordio della sintomatologia da COVID-19.
La forma più frequente è l'ictus ischemico, ma non mancano report di ictus emorragico, emorragia subaracnoidea o trombosi venosa cerebrale (Sweid et al., 2020.).

Nel caso di comparsa di deficit neurologici acuti in pazienti risultati positivi al SARS-CoV2-2 dovrebbe poter essere garantito l'accesso al percorso ictus nonché alle terapie riperfusive secondo le stesse linee guida seguite per la popolazione generale.
Risulta da tener presente che l'infezione COVID-19 è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ictus cerebrale intraospedaliero, non infrequentemente con caratteristiche atipiche, come ad esempio esordio con sintomatologia non focale, oppure ictus in territori vascolari multipli (Katz et al., 2020).

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

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

Non vi sono studi specifici sulla sicurezza della trombolisi sistemica con attivatore tissutale del plasminogeno (tPA, alteplase) nei pazienti affetti da COVID-19, tuttavia dati aneddotici non sembrano avanzare particolari perplessità (Lodigiani et al., 2020).
Purtroppo, la positività al SARS-Cov-2 del paziente con esordio acuto di disturbi neurologici focali tende a provocare ritardi nel percorso sia diagnostico che terapeutico, in particolare ritardi nell'accesso al neuroimaging e ritardi nella somministrazione del trattamento, dovuti alla necessità di contenimento dell'infezione (Siegler et al., 2020).
Per tale ragione è necessario che in ogni centro vi sia un percorso stroke ben delineato anche per il paziente SARS-CoV-2 positivo.

Il percorso stroke del paziente positivo dovrebbe prevedere anche l'eventuale accesso al trattamento locoregionale con trombectomia meccanica (MT) qualora risultasse presente un'occlusione di grosso vaso e siano rispettati i criteri di inclusione all'esecuzione della procedura.
Può essere ragionevole non proporre la MT alla maggior parte dei pazienti con COVID-19 sottoposti a gestione avanzata della ventilazione per sindrome da distress respiratorio acuto o sottoposti ad ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), a causa dell'elevata mortalità della patologia di base.

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

MENINGOENCEFALITI

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

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

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

I pazienti con meningoencefalite COVID-19-relata descritti in letteratura sono stati trattati nella maggior parte dei casi con idrossiclorochina, antivirali, azitromicina, o una combinazione degli stessi.
In alcuni casi sono state implementate procedure come la plasmaferesi o la ventilazione invasiva.

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

RIACUTIZZAZIONE DI PATOLOGIE NEUROLOGICHE DI BASE

L'infezione da SARS-CoV-2 può provocare un peggioramento della patologia di base in pazienti con patologie neurologiche croniche come la miastenia gravis (MG) o la sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

In particolare, nel caso della MG, come ogni infezione la COVID-19 può scatenare una crisi miastenica.

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

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

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

"LONG COVID"

Un'ampia pletora di sintomi, sia fisici che cognitivi, può svilupparsi durante o in seguito ad un'infezione da SARS-COV2 e si configura come 'long COVID' nel caso in cui continuino oltre i 3 mesi dall'infezione primaria, non avendo altra valida spiegazione.

Da una recente revisione sistematica e metanalisi emerge che l'80% delle persone affette da COVID-19 continuano a presentare sintomi oltre le 2 settimane dall'infezione primaria.
I sintomi più comuni sono risultati essere la fatica (58%), che può persistere anche per oltre 100 giorni dall'infezione, la cefalea (44%), disturbi dell'attenzione (27%), perdita di capelli (25%) e dispnea (24%).
La sintomatologia tende ad essere tanto più frequente e duratura quanto più è stata grave l'infezione primaria da SARS-COV2 (Lopez-Leon et al., 2021).

La sintomatologia osservata nel 'long COVID' può essere assimilabile a quella della 'sindrome da affaticamento cronico', che include la presenza di fatica invalidante, dolore, disturbi neurocognitivi, compromissione del sonno e sintomatologia suggestiva di disfunzione autonomica.

Tale complessa e controversa entità clinica, anche nota come encefalomielite mialgica, non ha fattori causali stabiliti e dimostrati, tra le cause addotte in letteratura emergono le infezioni virali (quali EBV, CMV ed enterovirus), disfunzioni autonomiche, disordini tossico-metabolici e fattori neuropsichiatrici.

Tra queste possibili cause non è da escludere quindi anche l'infezione virale da SARS-COV2 (Wostyn, 2020).

È necessaria una rapida diagnosi e supporto neuropsichiatrico per tutti i pazienti con recente o remota infezione COVID-19.

Il metodo più efficace per prevenire il 'long COVID' risulta essere la prevenzione dell'infezione primaria (tramite vaccinazione, uso di dispositivi di protezione individuale, distanziamento sociale, igiene delle mani e degli ambienti); è infatti verosimile che qualsiasi misura riduca l'incidenza o la gravità dell'infezione acuta COVID-19 ridurrà di rimando l'incidenza e la gravità delle sindromi post-COVID.
È interessante, inoltre, il riscontro di una minore frequenza di sintomatologia sia acuta che post-acuta/cronica nei soggetti che hanno sviluppato positività al SARS-COV2 in seguito a vaccinazione rispetto a soggetti non vaccinati (Antonelli et al., 2022).

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

- Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. J Neurol. 2020 Aug 25:1–38. doi: 10.1007/s00415-020-10124-x. Epub ahead of print. PMID: 32840686; PMCID: PMC7445716.

- Aguiar de Sousa D, Sandset EC, Elkind MSV. The Curious Case of the Missing Strokes During the COVID-19 Pandemic. Stroke. 2020 Jul;51(7):1921-1923. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030792. Epub 2020 May 29. PMID: 32466737; PMCID: PMC7282410.

- Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, Canas LS, Graham MS, Klaser K, Modat M, Murray B, Kerfoot E, Chen L, Deng J, Österdahl MF, Cheetham NJ, Drew DA, Nguyen LH, Pujol JC, Hu C, Selvachandran S, Polidori L, May A, Wolf J, Chan AT, Hammers A, Duncan EL, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. Lancet Infect Dis. 2022 Jan;22(1):43-55. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34480857; PMCID: PMC8409907.

- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)—symptoms. Published April 17, 2020. Accessed January 18, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html

- Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. Neurology. 2020 Jun 2;94(22):959-969. doi: 10.1212/WNL.0000000000009566. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32284362.

- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020 Jun 4;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32294339; PMCID: PMC7179967.

- Huang YH, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. Brain Behav Immun. 2020 Jul;87:149. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.012. Epub 2020 May 6. PMID: 32387508; PMCID: PMC7202824.

- Hubert GJ, Corea F, Schlachetzki F. The role of telemedicine in acute stroke treatment in times of pandemic. Curr Opin Neurol. 2021 Feb 1;34(1):22-26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000887. PMID: 33230037.

- Katz JM, Libman RB, Wang JJ, Sanelli P, Filippi CG, Gribko M, Pacia SV, Kuzniecky RI, Najjar S, Azhar S. Cerebrovascular Complications of COVID-19. Stroke. 2020 Sep;51(9):e227-e231. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031265. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32757751; PMCID: PMC7467046.

- Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, Bolognini F, Messie J, Khalil A, Gaudemer A, Carré S, Alleg M, Lecocq C, Schmitt E, Anxionnat R, Zhu F, Jager L, Nesser P, Mba YT, Hmeydia G, Benzakoun J, Oppenheim C, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, Comby PO, Ricolfi F, Thouant P, Boutet C, Fabre X, Forestier G, de Beaurepaire I, Bornet G, Desal H, Boulouis G, Berge J, Kazémi A, Pyatigorskaya N, Lecler A, Saleme S, Edjlali-Goujon M, Kerleroux B, Constans JM, Zorn PE, Mathieu M, Baloglu S, Ardellier FD, Willaume T, Brisset JC, Caillard S, Collange O, Mertes PM, Schneider F, Fafi-Kremer S, Ohana M, Meziani F, Meyer N, Helms J, Cotton F. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. Neurology. 2020 Sep 29;95(13):e1868-e1882. doi: 10.1212/WNL.0000000000010112. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32680942.

- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253535; PMCID: PMC7134551.

- Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Koralnik IJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. Ann Clin Transl Neurol. 2020 Nov;7(11):2221-2230. doi: 10.1002/acn3.51210. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33016619; PMCID: PMC7664279.

- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Bertuzzi A, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020 Jul;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32353746; PMCID: PMC7177070.

- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8. PMID: 34373540; PMCID: PMC8352980.

- Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, Lahiri D. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. J Neurovirol. 2020 Dec 26:1–14. doi: 10.1007/s13365-020-00923-3. Epub ahead of print. PMID: 33367960; PMCID: PMC7765701.

- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020 May;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251791; PMCID: PMC7195378.

- Muppidi S, Guptill JT, Jacob S, Li Y, Farrugia ME, Guidon AC, Tavee JO, Kaminski H, Howard JF Jr, Cutter G, Wiendl H, Maas MB, Illa I, Mantegazza R, Murai H, Utsugisawa K, Nowak RJ; CARE-MG Study Group. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). Lancet Neurol. 2020 Dec;19(12):970-971. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30413-0. PMID: 33212055.

- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, González E, Redondo-Peñas I, Perona-Moratalla AB, Del Valle-Pérez JA, Gracia-Gil J, Rojas-Bartolomé L, Feria-Vilar I, Monteagudo M, Palao M, Palazón-García E, Alcahut-Rodríguez C, Sopelana-Garay D, Moreno Y, Ahmad J, Segura T. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. Neurology. 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32482845; PMCID: PMC7668545.

- Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznai B. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. J Peripher Nerv Syst. 2020 Jun;25(2):204-207. doi: 10.1111/jns.12382. Epub 2020 May 26. PMID: 32388880; PMCID: PMC7273104.

- Siegler JE, Zha AM, Czap AL, Ortega-Gutierrez S, Farooqui M, Liebeskind DS, Desai SM, Hassan AE, Starosciak AK, Linfante I, Rai V, Thon JM, Then R, Heslin ME, Thau L, Khandelwal P, Mohammaden MH, Haussen DC, Nogueira RG, Jillella DV, Nahab F, Kaliaev A, Nguyen TN, Zaidat O, Jovin TG, Jhadav AP. Influence of the COVID-19 Pandemic on Treatment Times for Acute Ischemic Stroke: The Society of Vascular and Interventional Neurology Multicenter Collaboration. Stroke. 2021 Jan;52(1):40-47. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032789. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33250041.

- Smith MS, Bonomo J, Knight WA 4th, Prestigiacomo CJ, Richards CT, Ramser E, Adeoye O, Bertsch S, Shirani P, Vagal A, Fichtenbaum CJ, Housholder A, Khatri P, Kleindorfer DO, Broderick JP, Grossman AW. Endovascular Therapy for Patients With Acute Ischemic Stroke During the COVID-19 Pandemic: A Proposed Algorithm. Stroke. 2020 Jun;51(6):1902-1909. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029863. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32352910; PMCID: PMC7199768.

- Sweid A, Hammoud B, Bekelis K, Missios S, Tjoumakaris SI, Gooch MR, Herial NA, Zarzour H, Romo V, DePrince M, Rosenwasser RH, Jabbour P. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. Int J Stroke. 2020 Oct;15(7):733-742. doi: 10.1177/1747493020937189. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32501751; PMCID: PMC7534206.

- Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Jul;163(1):3-11. doi: 10.1177/0194599820926473. Epub 2020 May 5. PMID: 32369429.

- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2020 Jun 25;382(26):2574-2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302082; PMCID: PMC7182017.

- Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? Med Hypotheses. 2021 Jan;146:110469. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33401106; PMCID: PMC7836544.

Marco Squicciarini
Ersilia Troiano
Alessandro Petrolini
Chiara Cadeddu
Umberto Scognamiglio

ESTRATTO DAL MANUALE:
Zerocento ed oltre…Alimentazione sicura, primo soccorso, manovre di disostruzione, rianimazione cardiopolmonare con uso del defibrillatore per tutte le età.
Studio Phaedra, 2021. ISBN 9791220065320.
Prefazione a cura del Prof. W. Ricciardi

PANDEMIA COVID-19: MODIFICHE AD INTERIM DELLE MANOVRE BLS-D PER SOCCORRITORI "LAICI" (NON SANITARI)

L'attuale stato di pandemia non deve impedire che ognuno di noi possa fare la differenza el salvare una vita, prestando i soccorsi adeguati quando necessari. L'emergenza sanitaria di COVID-19 (SARS-CoV-2) impone di eseguire le manovre di Primo Soccorso adottando alcune indispensabili e semplici precauzioni.

Il soccorritore deve considerare la vittima che necessita di Rianimazione Cardiopolmonare (RCP) un potenziale infetto e, pertanto, agire di conseguenza: esiste infatti la possibilità di contagiarsi a causa della produzione di droplets (goccioline), sprigionate dalle vie aeree della vittima durante le manovre di RCP.

La sequenza della RCP resta sostanzialmente invariata ma, per agire in sicurezza durante la pandemia COVID-19, bisogna rispettare alcune raccomandazioni ad interim, formulate da tutte le sigle internazionali del soccorso (ILCOR, AHA, ERC, ILSF), in merito ai protocolli da utilizzare: si tratta di semplici modifiche che consentono di ridurre il rischio di esposizione al virus per i soccorritori, il potenziale contagio e dunque di scongiurare la diffusione della malattia.

Anche il Ministero della Salute, considerate tutte le indicazioni delle società scientifiche, ha pubblicato, nel mese di giugno 2020, una circolare con le "indicazioni emergenziali per il contenimento del contagio da SARS-CoV-2 nelle operazioni di primo soccorso e per la formazione in sicurezza dei soccorritori".

È a questo documento che si è fatto riferimento nella stesura della presente appendice.

L'International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) ha valutato attentamente il rischio di contagio per i soccorritori di pazienti in arresto cardiaco.

Ecco i punti principali di questa revisione (pubblicata il 30 marzo 2020 e in continuo aggiornamento):

- le compressioni toraciche e la rianimazione cardiopolmonare possono generare aerosol;
- durante l'attuale pandemia da COVID-19, i soccorritori laici eseguiranno la rianimazione con le sole compressioni toraciche e con i defibrillatori di accesso pubblico (PAD). È noto che, a seguito del mancato e tempestivo intervento di soccorso e RCP da parte di astanti occasionali (per timore delle ventilazioni bocca a bocca), si siano registrati molti decessi e morbilità invalidanti.

Per tale motivo, già da tempo, negli Stati Uniti ed in molti paesi del mondo, sono stati adottati protocolli diversi che consigliano le sole compressioni toraciche in caso di soccorso laico extra ospedaliero da parte di cittadini privi di mezzi barriera sufficienti ad assicurare la protezione individuale;

- durante l'attuale pandemia di COVID-19, i soccorritori laici che siano disposti, e adeguatamente preparati a farlo, possono eseguire le ventilazioni di soccorso nei bambini, in aggiunta alle compressioni toraciche;
- se i soccorritori laici hanno a disposizione un defibrillatore semiautomatico (DAE), devono utilizzarlo precocemente, anche prima di iniziare le compressioni toraciche, perché l'eventuale defibrillazione efficace può talvolta rendere non necessarie le altre manovre di RCP (che possono esporre al contagio).

La cosiddetta Hands-only CPR o Chest Compression-Only CPR ha favorito l'incremento degli interventi

di soccorritori occasionali e ha permesso di verificare che, almeno per quanto riguarda gli adulti (ma non nei bambini e nei casi di asfissia), il solo massaggio cardiaco (ovvero le compressioni toraciche senza ventilazioni) riesce comunque a creare una perfusione tale da ossigenare temporaneamente il cervello, grazie all'ossigeno residuo presente nel sangue.

È importante però ricordare che le 30 compressioni alternate alle 2 ventilazioni (da erogare in sicurezza per il soccorritore laico) restano sempre la miglior terapia confermata da evidenze scientifiche.
Le ventilazioni sono perciò incoraggiate, anche con tecnica bocca a bocca, soprattutto se il soccorritore è un familiare o convivente (e quindi con rischio aggiuntivo ridotto di contagio durante il soccorso).

Ciò vale ancor di più per le vittime in età pediatrica: le raccomandazioni ILCOR hanno evidenziato che, nelle manovre per contrastare l'arresto cardiorespiratorio pediatrico (lattante e bambino), la ventilazione rappresenta una discriminante cru ciale per la salvezza.
I bambini che non hanno ricevuto il soccorso con ventilazioni hanno avuto un ROSC o una ripresa da arresto respiratorio peggiore, soprattutto quando si trattava di arresti cardiaci di causa non cardiaca (prevalenti nella popolazione pediatrica).

Altrettanto essenziale è l'utilizzo del defibrillatore (DAE), strumento indispensabile per ristabilire la normale attività elettrica quando l'arresto cardiaco è causato o complicato da aritmie gravi come la fibrillazione ventricolare o la tachicardia ventricolare senza polso.
In tale situazione, in caso di precoce disponibilità del DAE, è previsto il suo utilizzo anche prima di iniziare le manovre di compressione toracica.
Inoltre, non è provato che la defibrillazione generi aerosol da parte della vittima e quindi il suo utilizzo è ragionevole anche senza aver indossato i sistemi di protezione individuali (es. mascherina).

Per incrementare, facilitare ed assicurare l'adeguato soccorso di persone in arresto cardiaco in attesa dell'arrivo dei sanitari, si raccomanda sempre di affidarsi alla guida degli operatori delle centrali operative del 112. Saranno loro – sono addestrati a farlo – a fornire al telefono le istruzioni necessarie sia a valutare lo stato della vittima sia ad eseguire tutte le manovre necessarie.

Questa modalità di soccorso assistito è definita ***Telephone-Cardio-Pulmonary Resuscitation (T-CPR)***.
Quando ci si trova dinnanzi ad una persona priva di coscienza, senza respiro e segni di circolo (condizione che viene indicata con l'acronimo MOTORE: MOvimento-TOsse-REspiro), occorre dunque chiamare immediatamente il numero unico di Emergenza 112 o il 118 (nelle regioni dove ancora non è presente il 112): si verrà infatti guidati alla RCP ed all'utilizzo del DAE (laddove disponibile), nel caso in cui non si sia addestrati a tali manovre.

La guida di un operatore specializzato al telefono migliora sensibilmente l'efficacia dell'intervento: si tratta di una pratica molto diffusa negli USA, ma anche in Italia molte vite sono state salvate grazie a questa modalità, che è dunque fortemente raccomandata.

In considerazione di quanto fin qui premesso, si raccomanda quanto segue:
- se possibile, indossare almeno la mascherina chirurgica;
- per il soccorritore laico (sia occasionale che certificato), di evitare di avvicinarsi

al viso della vittima per stabilire la presenza del respiro (abolizione quindi delle "manovre GAS" cioè "Guardo Ascolto e Sento", precedentemente consigliate per la valutazione del respiro) e procedere con la RCP mediante le sole compressioni toraciche.
Si consiglia inoltre di coprire bocca e naso della vittima con mascherina o con un indumento, per limitare la diffusione dell'aerosol;
- utilizzare quanto possibile prima un DAE;
- seguire le istruzioni telefoniche dell'operatore del 112.

Si consiglia inoltre di scaricare la App "SALVAUNAVITA" (https://www.appsalvaunavita.it - come intervenire aspettando i soccorsi), promossa dal Ministero della Salute, in collaborazione con la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici e le società scientifiche SIMEU e SIMEUP.

Si tratta di uno strumento utile per affrontare in modo corretto un'emergenza sanitaria di primo soccorso; si può consultare la sezione "Pronto Soccorso", con le schede emergenze per adulto e bambino, e la sezione "Video-gallery", per imparare le principali manovre in attesa dei soccorsi avanzati, senza commettere errori. L'applicazione è in corso di aggiornamento al protocollo vigente per l'epidemia di COVID-19.
È altresì raccomandata la frequenza ad un corso BLSD presso un centro accreditato.

Infine, se è disponibile un sistema di compressione toracica automatizzato (**Figura 5**) ed è presente personale addestrato all'uso, è fortemente consigliato il suo precoce utilizzo per limitare la vicinanza del soccorritore alla vittima e ridurre il numero di soccorritori coinvolti.

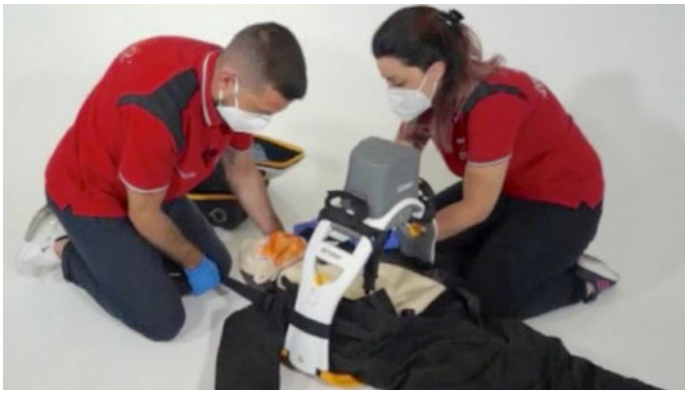


Figura 5

SOCCORITORE OCCASIONALE, FORMATO E SANITARIO

• Soccorritore occasionale: seguire le indicazioni dell'operatore 112/118 (T-RCP);
• Soccorritore formato: è importante seguire corsi BLS-D certificati dal sistema 118 (inclusi i centri accreditati al 118 regionale), che rappresentano gli unici ad avere una validità di legge;
• Soccorritore sanitario: in caso di mancanza di adeguati DPI o di materiale adeguato (es: pallone-maschera, ossigeno, farmaci...), seguirà le stesse indicazioni qui presentate per i laici.

CASI PARTICOLARI

AMBITO FAMILIARE

Nel caso di soggetti dell'ambito familiare, soprattutto se bambini, in considerazione dell'abituale convivenza (che rende già esposti ad un eventuale contagio), si consiglia di praticare una RCP completa di ventilazioni.

OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE DA CORPO ESTRANEO

Restano valide le attuali linee guida sulla gestione dell'ostruzione delle vie aeree da corpo estraneo.
Spesso i soccorritori si prendono abitualmente cura delle vittime o sono familiari conviventi, perciò avranno solo un limitato rischio aggiuntivo di contagio durante il soccorso.

Nei casi in cui la tosse è considerata ancora efficace, gli astanti o i soccorritori dovranno incentivarla, pur mantenendo una distanza adeguata.
Non bisogna applicare la mascherina chirurgica alla vittima in questa fase.
Si prosegue quindi con le abituali manovre di disostruzione, come previsto dalle linee guida sia per adulti che per bambini o lattanti.

RIFLESSIONI CONCLUSIVE

Si raccomanda al soccorritore laico (sia formato che occasionale), in questo periodo pandemico, di procedere come di seguito indicato:
• Verificare lo stato di coscienza ed il respiro senza avvicinarsi al volto della vittima (**Figura 1** e **Figura 2**);
• Allertare precocemente il sistema di emergenza (112/118) e limitare il numero di persone coinvolte nel soccorso;
• Eseguire le sole compressioni toraciche (adeguata profondità e frequenza, permettendo la riespansione del torace dopo ogni compressione) senza la ventilazione, coprendo naso e bocca della vittima con una mascherina o un indumento (**Figura 3**);
• Se disponibile, far reperire un DAE ed utilizzarlo immediatamente, come appreso durante il corso o facendosi guidare dall'operatore 112/118 nell'utilizzo (**Figura 4**);
• Nel caso di paziente pediatrico, si consiglia di rendersi disponibili ad eseguire le manovre RCP complete di ventilazioni;
• Al termine dell'intervento, i soccorritori devono lavarsi accuratamente le mani (o utilizzare il gel idroalcolico) ed eventualmente contattare le Autorità Sanitarie Locali per chiedere informazioni sull'eventuale screening da effettuare e la necessità di isolamento.

Figura 1

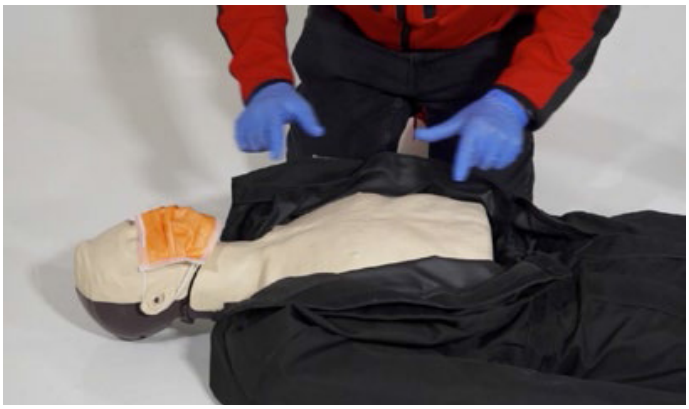


Figura 2

Figura 3

Figura 4

GUIDA RAPIDA BLS-D CON MODIFICHE "AD INTERIM" COVID-19

La pandemia causata dal virus COVID-19 ha modificato non solo il nostro stile di vita, ma anche il protocollo operativo di BLSD.

Per ridurre le possibilità di contagio, sono stati eliminati alcuni passaggi preservando - con modifiche di comportamento - il modo di portare soccorso. A tal proposito, si indica di effettuare solo compressioni toraciche e utilizzare prontamente il DAE.

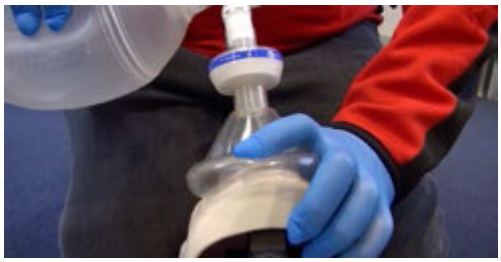
Ecco le modifiche principali al protocollo attualmente in vigore:

1. Il paziente non si scuote più dalle spalle, ma si cerca di restare il più lontano possibile dal volto: si toccherà la gamba o al massimo il bacino per scuotere la vittima ed al contempo la chiameremo ad alta voce: "signore mi sente? signore si sente male?".

2. Se la vittima ha una mascherina posizionare quest'ultima in maniera corretta a coprire naso e bocca; in caso contrario, utilizzare una mascherina in proprio possesso o utilizzare un indumento per coprire naso e bocca, per evitare la fuorisciuta di droplets durante le fasi di RCP che seguiranno.

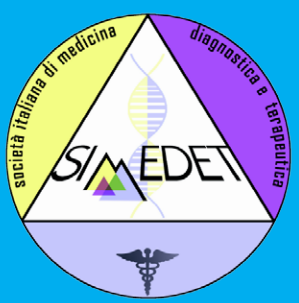
3. Verifichiamo l'assenza del respiro osservando il torace per 10 secondi: allertare il 112/118 e chiedere di procurare un DAE.

4. Sono state eliminate le ventilazioni sia bocca a bocca che con pocket mask su vittima sconosciuta; è consentito effettuare le ventilazioni solo se conviventi o familiari stretti, perché le 30 compressioni alternate alle 2 ventilazioni restano sempre la migliore possibilità di intervento.
Saranno poi i sanitari ad effettuare le ventilazioni con il pallone maschera (consigliato uso aggiuntivo filtro HEPA), per effettuare ventilazioni efficaci ed efficienti. Solo nel caso di un arresto cardiaco in un bambino, si raccomanda di effettuare le ventilazioni perché sono fondamentali per un migliore soccorso in ambito pediatrico.



5. Se i soccorritori hanno a disposizione un DAE, sono invitati ad applicarlo precocemente, anche prima di iniziare le compressioni toraciche; questo perché l'eventuale defibrillazione efficace può, in alcuni casi, non rendere necessarie le manovre di RCP (che più facilmente possono esporre al contagio)

6. È consigliato l'uso di un **sistema di compressione toracica automatizzata** (vedi foto), se disponibile e con personale formato, al fine di:
a. ridurre la vicinanza dei soccorritori alla vittima ed il numero di soccorritori coinvolti, in ottemperanza alle direttive "ad interim" COVID-19
b. effettuare un massaggio di alta qualità
c. evitare che la stanchezza dei soccorritori produca un massaggio inefficace
d. permettere di continuare il massaggio anche durante il trasporto
e. non interferire con l'utilizzo del DAE



WEB SITE: www.simedet.eu | www.ijpdtm.it