



I Quaderni di LETTERE dalla FACOLTÀ

.....
Direttore editoriale Prof. Marcello M. D'Errico
.....

La Facoltà di Medicina di fronte al SARS CoV 2

Sommario

Prima sezione - La ricerca di base

Seconda sezione - Prevenzione

Terza sezione - Manifestazioni cliniche

Quarta sezione - Cura

Quinta sezione - Formazione

Q6
2021

Presentazione

La diffusione globale di un virus altamente contagiante ed aggressivo quale SARS-CoV-2, se da un lato ha provocato la morte di milioni di persone e creato condizioni di vita ed economiche spesso drammatiche, dall'altro lato ha esaltato senso di responsabilità e di appartenenza all'Istituzione, spirito di sacrificio, sentimenti di amicizia e di collegialità ed, anche, senso di orgoglio da parte di chi ha combattuto una grande battaglia.

Il mondo accademico si è mobilitato senza indugio e con dedizione per mantenere continuo ed efficace l'insegnamento sia pure a distanza e per assicurare la collaborazione del personale amministrativo e tecnico che non è mai venuta meno anche se svolta più spesso in remoto per i noti motivi di prudenza.

Né è stata da meno l'attività assistenziale rivolta ai pazienti ricoverati in regime d'urgenza e quella di ricerca, in questa occasione finalizzata ad ottenere ulteriori dati sulla conoscenza del virus e della sua patogenicità. Si sono così acquisiti risultati scientifici di rilievo che abbiamo raccolto in un Quaderno, supplemento di Lettere dalla Facoltà, che costituisce quindi un contributo al progresso delle specifiche conoscenze oltre che una testimonianza della dedizione e perspicacia dei Ricercatori.

Grazie, infine, a tutti i Colleghi che hanno contribuito nelle diverse strutture assistenziali, a fronteggiare l'emergenza sanitaria con dedizione, spirito di sacrificio, collegialità, generosità, agli Autori per il contributo autorevole alla realizzazione di Quaderno ed a Grafiche Ripesi per l'accurata preparazione del fascicolo.

Marcello Mario D'Errico, Giovanni Danieli

La ricerca di base

Risposta immune cellulo-mediata virus-specifica in soggetti precedentemente esposti o vaccinati contro SARS-COV-2

Andrea Costantini, Maria Cristina Armillei, Antonella Berretta, Stefano Corvaro, Nadia Viola, Luca Butini

Sebbene non siano ancora disponibili terapie specifiche contro il coronavirus della sindrome respiratoria acuta severa di tipo 2 (SARS-CoV-2), diversi vaccini sono stati recentemente sviluppati e la campagna vaccinale è in corso in numerosi Paesi. Il presente studio si propone di valutare sviluppo e persistenza della risposta immune cellulo-mediata anti-SARS-CoV-2 in soggetti precedentemente esposti al virus e/o vaccinati contro di esso; vengono presentati risultati preliminari, discussi in relazione a presenza e livelli di anticorpi diretti contro la proteina del nucleocapside (N) e contro la proteina spike (S). Sono stati arruolati tredici soggetti precedentemente esposti a SARS-CoV-2 e ventidue individui sani vaccinati con il vaccino Comirnaty® (Pfizer/BioNTech). Aliquote di sangue intero sono state poste in piastre da 48 pozzetti e stimulate con peptidi N ed S di SARS-CoV-2 (PeptIvator SARS-CoV-2, Myltenyi Biotech, Germania). Dopo 18-24 ore di incubazione, i sopranatanti sono stati raccolti ed analizzati per la produzione di g-interferon con metodica ELISA (DRG International, Alifax Srl, Italia); la lavorazione dei campioni e la lettura dei risultati sono state effettuate mediante un analizzatore automatizzato (Gemini, Alifax Srl, Italia). I dati su presenza e livelli degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 sono stati ricavati dai

file personali dei soggetti arruolati. La tabella mostra le caratteristiche demografiche e i risultati sierologici dei soggetti inclusi nello studio. Al momento dell'analisi, il tempo medio trascorso dalla guarigione negli individui precedentemente affetti da COVID-19 era di 26±19 settimane, significativamente più lungo del tempo medio intercorso dalla fine della vaccinazione nei soggetti immunizzati (5±3 settimane, p<0.01). La presenza di risposta immune è stata osservata in tutti i casi. Come atteso, la presenza di anticorpi anti-proteina N è stata rilevata unicamente nei soggetti precedentemente affetti da infezione da SARS-CoV-2, così come lo sviluppo di risposta immune cellulo-mediata anti-N (vedi figura 1 e tabella 1). I livelli di anticorpi anti-S sono risultati significativamente più elevati nei soggetti vaccinati (2053±1531 vs 163±106 UI-BAU/ml, p<0.01); degno di nota il fatto che la produzione di g-interferon dopo stimolazione con proteina-S risulta

invece di ampiezza simile nei due gruppi (SARS-CoV-2=6.5±5.9, vaccinati=7.8±12.3 IU/ml, p<0.01). L'induzione di memoria immunologica a lungo termine è fondamentale per lo sviluppo di una efficace immunità anti-SARS-CoV-2 a livello di popolazione. Se da un lato la letteratura scientifica segnala il progressivo decremento del titolo anticorpale nei soggetti guariti da COVID-19, l'esatta rilevanza dell'immunità cellulare resta ancora da chiarire; i dati pubblicati indicano tuttavia che la risposta immune T-mediata tende a rimanere funzionalmente efficiente. I risultati presentati suggeriscono che: 1) la vaccinazione nei confronti di SARS-CoV-2 produce una consistente risposta immune sia anticorpale che cellulo-mediata; 2) i soggetti precedentemente affetti da COVID-19 sviluppano risposte dirette contro una varietà di proteine virali e le dimensioni della risposta T-mediata contro la proteina S del virus appare sovrapponibile a quella osservata negli individui

	COVID-19 (n. 13)	Vaccino (n. 22)	p
Età (anni)	45±13	44±12	0,92
M/F	4/9	5/17	--
Tempo da (settimane)	26±19	5±3	<0.01
anti-N (si/no)	13/0	0/22	--
anti-S (UI-BAU/ml)	163±106	2053±1531	<0.01

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche e risposta sierologica

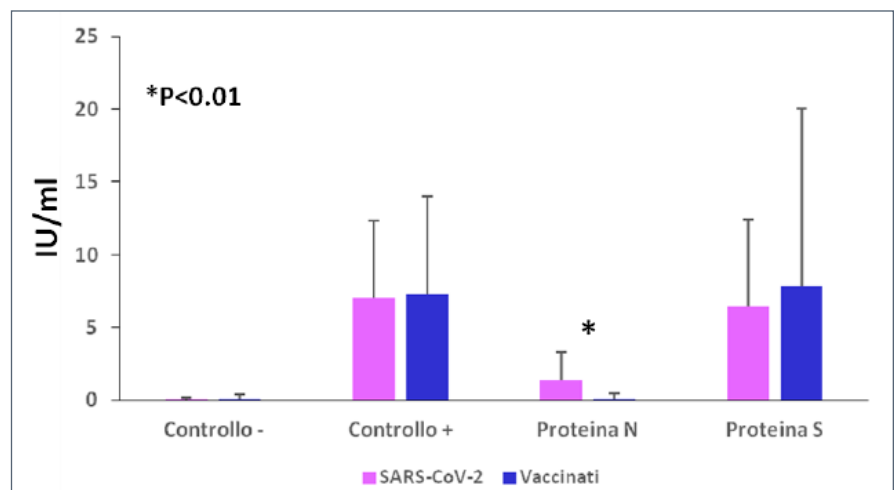


Figura 1 - Caratteristiche demografiche e risposta sierologica

vaccinati, nonostante i titoli degli anticorpi anti-S siano invece significativamente inferiori; 3) nei soggetti guariti da COVID-19, la risposta immune cellulo-mediata diretta contro la proteina spike appare significativamente più consistente di quella diretta contro gli antigeni del nucleocapside ($p < 0.01$).

Studi ulteriori sono necessari per confermare questi risultati, così come per stabilire la persistenza e la cinetica della risposta immune indotta dall'infezione naturale da SARS-CoV-2 o dalla vaccinazione. Saranno inoltre indispensabili studi mirati per stabilire l'entità e la durata della risposta immune in individui appartenenti a specifici gruppi (ad esempio anziani ed immunocompromessi) e per confrontare l'efficacia di prodotti vaccinali diversi.

Persistenza di disfunzione endoteliale nella fase post-acuta del COVID-19: studio prospettico osservazionale di una ampia coorte di pazienti a tre mesi di follow-up

Lorenzo Falsetti,
Vincenzo Zaccone, Silvia Contegiacomo, Gianluca Moroncini

Introduzione

Le conseguenze sulla salute a medio e lungo-termine della infezione da Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), agente causante la malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19), sono ancora poco note¹: SARS-CoV-2 è capace di infettare non solo il polmone, ma ubiquitariamente numerosi altri organi e tessuti

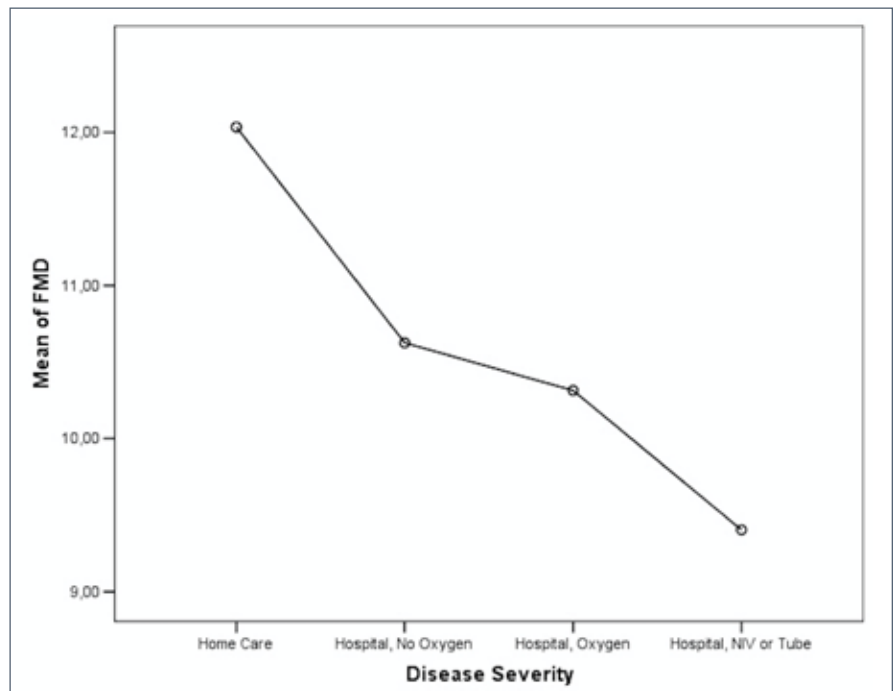


Figura 1 - Rapporto tra FMD a 3 mesi e severità di COVID-19

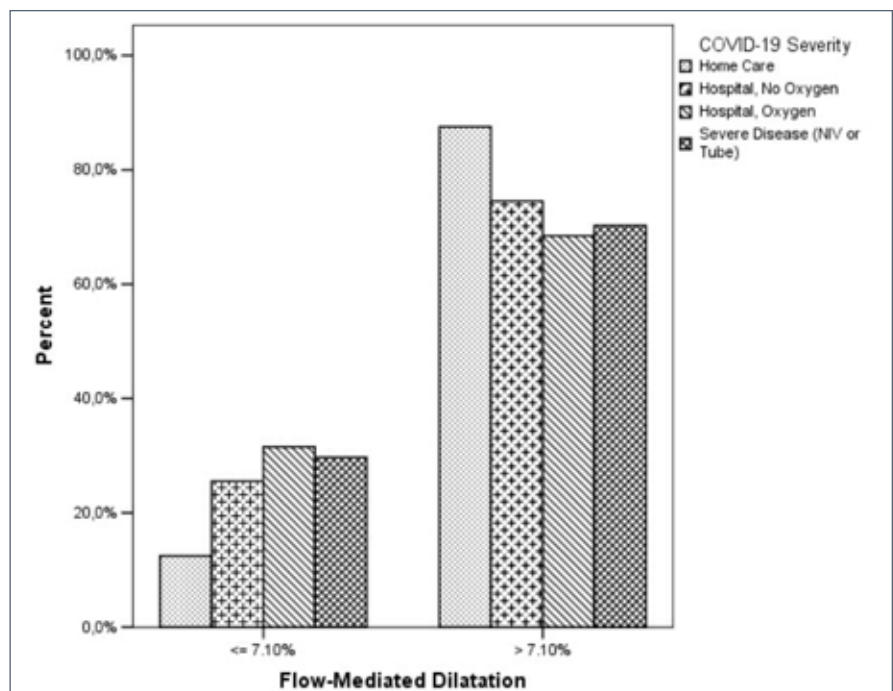


Figura 2 - Rapporto tra severità di COVID-19 e severità della disfunzione endoteliale

dell'organismo umano². In particolare, SARS-CoV2 può provocare un danno endoteliale sia attraverso un danno diretto da infezione endoteliale, mediato dal legame di SARS-CoV-2 al recettore ACE-2 della cellula endoteliale, sia un danno indiretto indotto dalla attivazione endoteliale e dalla intensa infiammazione sistemica³⁻⁵. Ciò determina un ruolo critico dell'endotelio come effettore, contribuendo alla infiam-

mazione e alla trombosi, e come organo target, la cui disfunzione può essere associata a una prognosi sfavorevole⁶. In fase acuta di malattia è stata descritta una elevata incidenza di eventi vascolari tra cui il tromboembolismo, lo stroke e l'infarto acuto del miocardio, determinati da meccanismi a genesi sia micro- che macrovascolare⁷⁻¹². La letteratura e le linee guida correnti hanno recentemente identi-

ficato la “post-COVID-19 syndrome”, costituita dall’insieme di segni e sintomi che si sviluppano durante o dopo una infezione da COVID-19 che persistono più di 12 settimane e che non sono spiegati da una diagnosi alternativa¹³⁻¹⁵.

Allo stato dell’arte, gli effetti a medio- e lungo- termine della infezione da SARS-CoV-2 sulla funzione endoteliale non sono noti e non sappiamo se eventuali alterazioni possano modificare il rischio cardiovascolare o lo stato di salute complessivo, determinando una “post-COVID-19 syndrome”¹⁶. Uno studio condotto su un esiguo campione di giovani positivi a SARS-CoV2 con malattia lieve ha suggerito la persistenza di una disfunzione endoteliale¹⁷.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se -in una coorte di pazienti in fase post-acuta di malattia- COVID-19 abbia determinato una significativa disfunzione endoteliale, misurata tramite flow-mediated dilation (FMD), e se la severità di malattia nella fase acuta potesse correlarsi con tale alterazione.

Pazienti e metodi

Abbiamo eseguito uno studio osservazionale prospettico monocentrico tramite analisi del “Post-COVID Day Hospital Unit registry – Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS in Rome, Italy”, un registro comprendente pazienti domiciliari con pregressa COVID-19 convocati per una rivalutazione ambulatoriale multidisciplinare¹⁸. Abbiamo suddiviso i 529 pazienti in quattro classi di crescente severità di malattia acuta (“home care”, “hospital, no oxygen”, “hospital, oxygen”, “hospital, NIV or ICU”) e quantificato la funzione endoteliale a tre mesi dalla fase acuta tramite FMD standardizzata. Abbiamo valutato la differenza della media dell’FMD nei differenti gradi di severità clinica di COVID-19 con l’analisi di varianza ed analizzato il rapporto tra una severa alterazione della funzione endoteliale e severità della precedente malattia COVID-19 mediante regressione logistica e multinomiale.

Risultati

Da una coorte di 658 pazienti COVID-19, nel registro al momento dell’analisi, abbiamo arruolato 529 soggetti che avevano ricevuto una valutazione della FMD. Come mostrato in Figura 1, abbiamo osservato una riduzione lineare della FMD con l’aumentare della classe di severità della malattia ($p < 0,0001$).

La Figura 2 mostra come la presenza di una severa disfunzione endoteliale, definita da una FMD $\leq 7,1\%$, sia più frequente tra i pazienti ospedalizzati durante la fase acuta rispetto ai pazienti gestiti a domicilio (78.3% versus 21.7%, $p < 0.0001$).

La regressione logistica confermava come la presenza di una maggiore severità di COVID-19 fosse associata ad un maggior rischio di disfunzione endoteliale al controllo (OR: 1.354;95%CI:1.06-1.71; $p=0.011$).

Conclusioni

Abbiamo dimostrato una disfunzione endoteliale persistente, soprattutto nei pazienti con maggiore severità di malattia, in pazienti con pregresso COVID-19. Ulteriori studi sono necessari per valutare se tali soggetti siano a maggior rischio di sviluppare futuri eventi cardiovascolari.

Ringraziamenti

Ringraziamo il “Gemelli Against COVID-19 Post-acute Care Study Group”, in particolare: Prof. Angelo Santoliquido, Dott. Luca Santoro, Prof. Francesco Landi, Prof. Antonio Gasbarrini, Dott. Antonio Nesci, Dott. Matteo Tosato, Dott.ssa Bianca Giupponi, Dott.ssa Maria Savastano.

BIBLIOGRAFIA

Zhou F, Yu T, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.

Nägele MP, Haubner B, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 2020;314:58–62.

Varga Z, Flammer AJ, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–1418.

Pons S, Fodil S, et al. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 2020;24:353.

Zimmer S, Steinmetz M, et al. Activation of Endothelial Toll-Like Receptor 3 Impairs Endothelial Function. *Circ Res* 2011;108:1358–1366.

Goshua G, Pine AB, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020;7:e575–e582.

Klok FA, Kruijff MJHA, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–147.

Litjens J, Leclerc M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;18:1743–1746.

Santoliquido A, Porfida A, et al. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2020;18:2358–2363.

Oxley TJ, Mocco J, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020;382:e60.

Mahmud E, Dauerman HL, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;96:336–345.

Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med* 2020;25:471–478.

Carfi A, Bernabei R, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603.

COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020.

Nalbandian A, Sehgal K, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601-15.

Evans PC, Rainger GE, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res* 2020;116:2177–2184.

Ratchford SM, Stickford JL, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Circ Physiol* 2021;320:H404–H410.

Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:1613–1620.

Maruhashi T, Kajikawa M, et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin- Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e013915.

La risposta infiammatoria nell'infezione da SARS-COV-2: opportunità e sfide terapeutiche

Vincenzo Lariccia, Simona Magi, Tiziano Serfilippi, Marwa Toujani, Salvatore Amoroso

SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*) è il nome dato al nuovo coronavirus del 2019, responsabile della malattia respiratoria acuta COVID-19 (da *CO*rona*V*irus *D*isease 19). Ufficialmente, questo nuovo coronavirus è stato identificato per la prima volta nella città di Wuhan, nella provincia di Hubei in Cina, nel dicembre 2019, in pazienti che svilupparono una polmonite atipica caratterizzata da febbre, tosse secca e dispnea progressiva^{1,2}. Nel giro di pochi mesi, SARS-CoV-2 si è diffuso in tutto il mondo, portando l'Organizzazione Mondiale della Sanità a dichiarare il COVID-19 una pandemia. Al 31 maggio 2021, si contano 170.051.718 casi confermati e 3.540.437 decessi nel mondo dall'inizio della pandemia³.

SARS-CoV-2 fa parte della famiglia dei "Coronavirus", virus respiratori che possono causare diverse entità nosologiche, dal comune raffreddore a sindromi respiratorie ben più drammatiche, come osservato durante le epidemie di SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) e MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) [4]. È un virus a RNA, il cui ingresso nella cellula è mediato dalla proteina S (*spike*) di membrana che riconosce in maniera specifica la proteina ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*) [5,6]. ACE2 è espressa principalmente dagli pneumociti di tipo 2, ma la si ritrova anche in altri distretti, come mucosa orale e nasale, a livello del nasofaringe, polmoni, stomaco, intestino tenue, colon, linfonodi, timo, midollo osseo,

milza, fegato, reni, cervello, vasi e cuore^{7,8}.

L'evoluzione clinica del COVID-19 viene in genere schematizzata in un modello di progressione a stadi (Figura 1): lo stadio iniziale rappresenta il periodo precoce dell'infezione, durante il quale il virus si moltiplica e il paziente potrebbe manifestare segni e sintomi aspecifici (febbre, tosse secca, dolori osteomuscolari, astenia, cefalea, mal di gola). In seguito, l'interazione tra ospite e virus alimenta una risposta infiammatoria che, in una minoranza di casi, conduce al deterioramento delle condizioni cliniche del paziente fino ad una Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), manifestazioni tromboemboliche e disfunzione multiorgano, a cui consegue un aggravamento della prognosi^{10,11}.

La severità del COVID-19 sembra correlare con i livelli di citochine proinfiammatorie circolanti e con il grado di disfunzione delle cellule immunitarie¹². In particolare, la disregolazione immunitaria causata dall'infezione da SARS-CoV-2 si manifesta con un basso numero di linfociti T, un aumento di monociti e macrofagi ed un rilascio eccessivo e incontrollato di citochine proinfiammatorie, che determina la co-

siddetta "tempesta citochinica", capace di indurre ARDS, insufficienza respiratoria e d'organo¹³.

Ad oggi, nonostante si sia assistito ad una vera e propria corsa alle armi per arginare la pandemia da SARS-CoV-2, non è emerso nessun "magic bullet" in grado di centrare l'obiettivo di cura per tutti i pazienti COVID-19, specialmente nei casi in cui una risposta infiammatoria sbilanciata alimenta un circolo vizioso di ulteriore danno a carico di organi vitali già compromessi. L'unica classe di farmaci che ha dato prova di interrompere questa spirale patologica, riducendo mortalità e morbilità in pazienti COVID-19 ospedalizzati con forme severe e che necessitano di supplementazione di ossigeno, sono i corticosteroidi. Tuttavia, va ricordato che all'esordio della malattia e in assenza di disturbi respiratori che richiedano ossigenoterapia, l'impiego dei corticosteroidi può risultare inutile o, al peggio, pericoloso. In generale, dalle conoscenze fin qui rese disponibili sembra emergere un consenso riguardo la possibilità che farmaci con proprietà antinfiammatorie e immunomodulatorie possano arrestare l'evoluzione verso forme severe di COVID-19 promossa da risposte iperinfiammatorie, tuttavia permane ancora

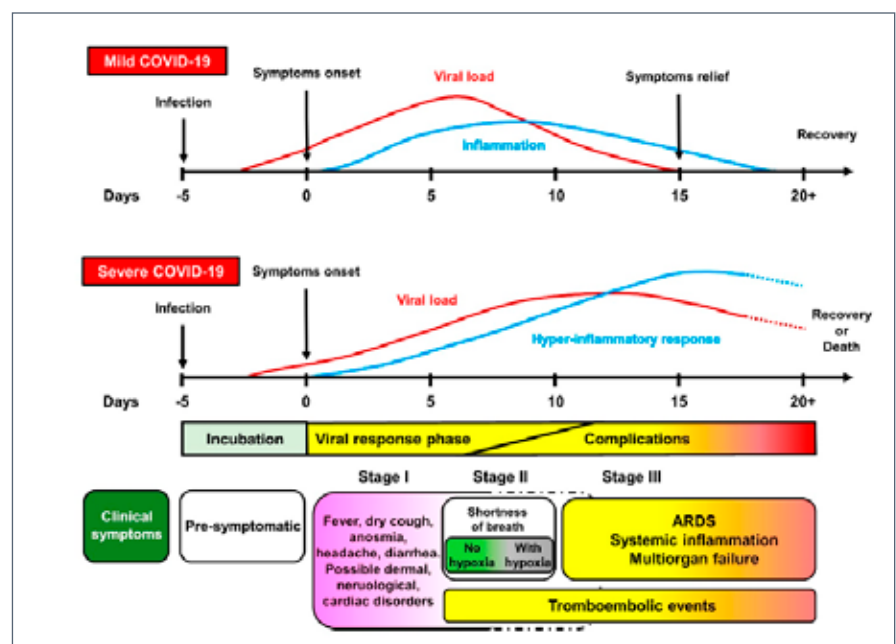


Figura 1 - Spettro e manifestazioni cliniche del COVID-19. Tratto da J Clin Med. 2020 Dec 12;9(12):4021.

incertezza in merito alle migliori strategie terapeutiche da utilizzare in ragione delle condizioni cliniche del paziente. Per esempio, si può prevedere che farmaci modulatori di specifiche vie dell'infiammazione siano pienamente efficaci se queste vie rivestono un ruolo patologico dominante (e non ridondante) nella progressione del COVID-19. Inoltre, va considerato che farmaci ad attività antinfiammatoria possono limitare la risposta immunitaria nella sua funzione di difesa durante le fasi iniziali del ciclo di infezione virale^{14,15}.

Un ipotetico contributo al controllo delle risposte infiammatorie attivate da SARS-CoV-2 potrebbe essere offerto da molecole in grado di limitare le ripercussioni negative da riduzione di ACE2 espresso sulla superficie cellulare. Quando SARS-CoV-2 si lega all'ACE2, il complesso SARS-CoV-2/ACE2 viene internalizzato e la conseguente riduzione del numero di ACE2 presenti sulla membrana cellulare può sbilanciare l'attivazione di due sistemi che normalmente cooperano nella regolazione dell'omeostasi dei fluidi e dei processi infiammatori: il sistema renina/angiotensina e il sistema bradichinina/calicreina. ACE2, infatti, rappresenta un regolatore omeostatico di questi due sistemi: una sua riduzione da un lato limita la conversione dell'angiotensina I e II (che esercitano azioni pro-infiammatorie, vasocostrittrici, pro-ossidanti, pro-trombotiche e pro-fibrotiche) in peptidi Ang (1-9) e Ang (1-7) (che hanno invece attività antiproliferativa, antitrombotica e antinfiammatoria); dall'altro lato, una riduzione di ACE2 può favorire la cosiddetta "tempesta di bradichinina" in quanto aumentano sia i livelli di bradichinina (BK) che di un suo metabolita attivo, la des-Arg9-BK, molecole di segnale pro-infiammatorie che normalmente verrebbero inattivati in presenza di ACE2²⁴.

Conclusioni

La pandemia da SARS-CoV-2 sta ancora mettendo a dura prova la

nostra società in termini di mortalità, morbilità, riduzione della qualità di vita e crisi economiche. Diverse terapie sono ancora in fase di sperimentazione, ma al momento l'approccio più promettente contro il dilagare di questo virus risulta essere la vaccinazione, che oggi è diventata possibile per la disponibilità di vaccini efficaci, sviluppati in meno di un anno grazie ad uno straordinario impegno a livello globale di attori pubblici e privati. La modulazione della risposta infiammatoria rappresenta ancora un potenziale approccio terapeutico, ma va introdotta in una specifica finestra temporale, in particolare negli stadi del COVID-19 determinati primariamente da meccanismi infiammatori, per evitare di inficiare le difese dell'ospite o di aggiungere ulteriore danno in pazienti a maggior rischio di sviluppare effetti indesiderati da antinfiammatori/immunosoppressori.

FONTI

1. Nature 2020, 579, 270–273.
2. N. Engl. J. Med. 2020, 382, 727–733.
3. World Health Organization. Available online: <https://covid19.who.int/> (accessed on 01/06/2021).
4. Respirology 2018, 23, 130–137.
5. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2020, 98, 115094.
6. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2020, 117, 11727–11734.
7. Clin. Exp. Rheumatol. 2020, 38, 337–342.
8. J. Pathol. 2004, 203, 622–630.
9. Nat. Commun. 2020, 11, 1620
10. J. Soc. Neuroimmune Pharmacol. 2020, 15, 359–386.
11. J. Mol. Cell. Cardiol. 2020, 146, 32–40.
12. J. Leukoc. Biol. 2020, 108, 17–41.
13. Cytokine Growth Factor Rev. 2020, 54, 62–75.
14. Med. Hypotheses 2020, 140, 109777.
15. Life Sci. 2020, 256, 117900.
16. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2020, 393, 1131–1135.
17. Inflammopharmacology 2020, 28, 1141–1152.
18. Int. J. Clin. Pract. 2020, 74, e13576.
19. Drug Saf. 2020, 43, 611–614.
20. EBioMedicine 2020, 58, 102907.
21. Med. Hypotheses 2020, 143, 109886.
22. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2011, 301, 269–274.
23. Eur. J. Intern. Med. 2020, 76, 14–20.
24. Front. Immunol. 2020, 11, 2014.

“Come e perché” gli studi sull’ “inflammaging” possono contribuire alla comprensione dei meccanismi patogenetici della malattia COVID- 19, suggerendo potenziali biomarcatori diagnostico/ prognostici

Fabiola Olivieri

La grande variabilità individuale nella presentazione dei sintomi indotti dall'infezione del virus SARS-CoV-2, responsabile della patologia umana nota con il nome di COVID-19, rappresenta una delle principali sfide dal punto di vista sia biologico che clinico, stimolando quindi lo studio dei meccanismi patogenetici che sottendono lo sviluppo ed il decorso di tale patologia. La comparsa della sintomatologia e degli esiti più severi da COVID-19 sembra dipendere da una complessa interazione fra il make-up genetico individuale e numerosi fattori che possono essere genericamente definiti “ambientali”, o con un termine più appropriato “epigenetici”, molti dei quali sono coinvolti nella modulazione della funzionalità del sistema immunitario: tale interazione condiziona la suscettibilità individuale a sviluppare le principali patologie età-associate (1, 2, 3). I ricercatori concordano sul fatto che i pazienti che sviluppano le forme più severe di COVID-19 si caratterizzano per la comparsa di una intensa risposta infiammatoria, spesso associata a fenomeni di trombosi e coagulazione intravasale disseminata, non solo a livello polmonare ma anche in altri distretti, tale per

cui può essere definita una risposta infiammatoria sistemica. Circa 20 anni fa, siamo stati i primi ricercatori a descrivere all'interno di una ipotesi sostanziata da evidenze epidemiologiche e sperimentali, come l'aumento di uno stato infiammatorio sistemico, di basso grado ma cronico, si associasse all'invecchiamento umano e ne condizionasse il mantenimento di un buono stato di salute: definimmo tale fenomeno inflammaging e da allora questo termine è entrato a far parte del dizionario scientifico (4). Basandoci su questa nostra expertise, non è stato difficile ipotizzare che il livello individuale di inflammaging potesse essere considerato non solo un fattore di rischio per lo sviluppo delle più comuni patologie età-associate, ma anche per gli esiti più severi della patologia COVID-19 (Figura 1).

Le similitudini più stringenti fra i meccanismi molecolari coinvolti nell'aumento dell'inflammaging e nella comparsa di esiti severi da COVID-19 possono essere riassunte come segue: 1) iperattivazione dell'immunità innata, soprattutto delle principali cellule dell'immunità innata quali monociti/macrofagi e neutrofili, con aumentata produzione di citochine infiammatorie quali l'IL-6; 2) attivazione dei meccanismi di risposta dell'immunità innata, con particolare riferimento al fenomeno noto come "Neutrophil extracellular traps (NETs)"; 3) aumentata produzione dei mediatori molecolari coinvolti sia nell'attivazione dell'infiammazione che della coagulazione, quali bradichinina e fattore tissutale; 4) il coinvolgimento del fenomeno di senescenza cellulare che trasforma le varie tipologie cellulari in cellule pro-infiammatorie, compresa la senescenza delle cellule immunitarie (linfociti T citotossici, macrofagi e anche neutrofili), fenomeno noto come immunosenescenza, e infine 5) alterazioni dei livelli di specifici non coding RNA (microRNAs) capaci di modulare i pathways infiammatori, e per questo da noi definiti inflammamiRs, quali ad esempio il miR-146a (3, 5).

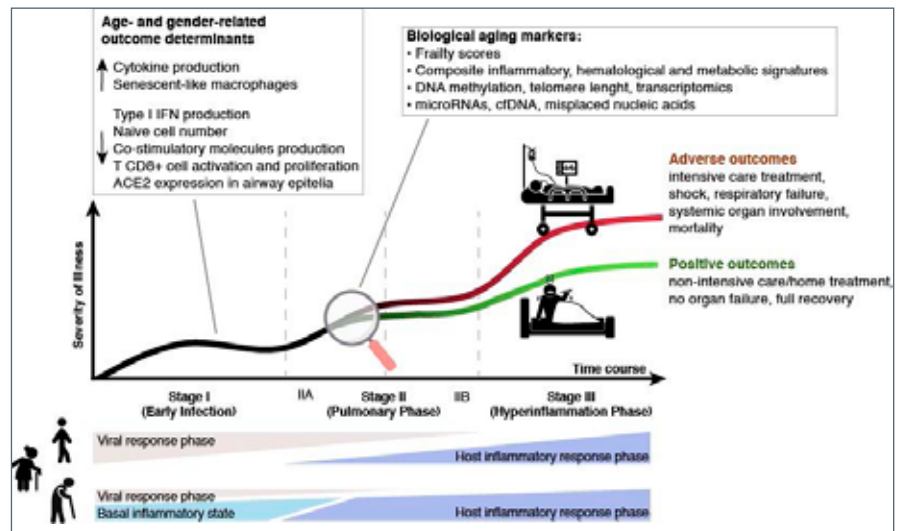


Figura 1 - L'inflammaging quale meccanismo patogenetico che potrebbe concorrere allo sviluppo dei quadri più severi da COVID-19, osservabili soprattutto negli anziani fragili. In questo contesto, i biomarcatori di inflammaging si configurano quali potenziali markers diagnostico/prognostici per COVID-19. Figura tratta da Bonafè, et al., 2020 (3)

Recenti evidenze suggeriscono che la deriva proinfiammatoria/procoagulante che si osserva nei pazienti affetti da COVID-19 possa essere associata ad un significativo aumento dei livelli di IL-6 in circolo; tale fenomeno è noto sia ai gerontologi che ai geriatri, in quanto livelli aumentati di IL-6 circolante soprattutto negli anziani si associano ad aumentato rischio di malattia, disabilità e mortalità.

Per la cura dei pazienti COVID-19 è stata quindi proposta la somministrazione di farmaci capaci di bloccare gli effetti biologici dell'IL-6. In questo contesto, abbiamo condotto uno studio pionieristico sulla modulazione degli inflammamiRs in pazienti COVID-19 trattati con farmaci anti IL-6 (Tocilizumab), dimostrando per la prima volta come i livelli di miR-146a circolante fossero in grado di predire l'efficacia della risposta al trattamento (6). Stiamo al momento indagando su altri inflammamiRs per valutarne la rilevanza clinica quali biomarcatori diagnostico/prognostici nei pazienti affetti da COVID-19.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Praticchizzo, F., Sabbatinelli, J., de Candia, P., Olivieri, F., Ceriello, A. Tackling the pillars of ageing to fight COVID-19 The Lancet Healthy Longevity, 2021, 2(4), pp. e191
2. Praticchizzo, F., Bonafè, M., Giuliani, A., ...Sabbatinelli, J., Olivieri, F. Response to: Letter to the Editor on "Bonafè M, Praticchizzo F, Giuliani A, Storci G, Sabbatinelli J, Olivieri F. Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. Cytokine Growth Factor Rev" by Eugenia Quiros-Roldan, Giorgio Biasotto and Isabella Zanella. Cytokine and Growth Factor Reviews, 2021, 58, pp. 141-143
3. Bonafè, M., Praticchizzo, F., Giuliani, A., ...Sabbatinelli, J., Olivieri, F. Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. Cytokine and Growth Factor Reviews, 2020, 53, pp. 33-37
4. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci. 2000 Jun;908:244-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
5. Storci, G., Bonifazi, F., Garagnani, P., Olivieri, F., Bonafè, M. The role of extracellular DNA in COVID-19: Clues from inflamm-aging. Ageing Research Reviews, 2021, 66, 101234
6. Sabbatinelli, J., Giuliani, A., Maccacchione, G., ...Bonafè, M., Olivieri, F. Decreased serum levels of the inflammaging marker miR-146a are associated with non-clinical response to tocilizumab in COVID-19 patients. Mech Ageing Dev. 2021 Jan;193:111413. doi: 10.1016/j.mad.2020.111413

Analisi di espressione genica e metodiche vaccinali emergenti in COVID-19

Francesco Piva, Matteo Giulietti, Berina Sabanovic, Monia Cecati

Diciotto anni fa l'infettivologo Carlo Urbani ha identificato il primo focolaio di Sars in un paziente ricoverato all'ospedale di Hanoi (Vietnam) e ha immediatamente messo in atto misure di contenimento locale che hanno scongiurato una pandemia. Purtroppo per il SARS-CoV-2 è andata diversamente e, ad oggi, ci sono stati più di tre milioni di morti nel mondo.

La crescente frequenza delle malattie infettive emergenti è verosimilmente dovuta alle attività umane che favoriscono la diffusione dei virus dai loro ospiti naturali e nei loro habitat all'uomo. Pensiamo allo sfruttamento intensivo delle risorse e dei territori, alla distruzione degli habitat della fauna selvatica, alla perdita di biodiversità e al riscaldamento globale che ha aumentato la frequenza dei disastri naturali. L'alterazione dell'ecosistema globale ha modificato il comportamento della fauna selvatica, le traiettorie di spostamento e i territori di occupazione portando al deterioramento delle barriere ecologiche tra gli animali selvatici e gli esseri umani. Alcuni virus si sono diffusi da animali domestici entrati in contatto con animali selvatici e in altri casi sono state le zanzare a fungere da vettore. Quest'ultimo è il caso dei virus West Nile, Chikungunya, Zika e Dengue. Purtroppo, il riscaldamento globale può spingere quelle zanzare a diffondersi a latitudini più elevate, oltre che indurre lo scioglimento del permafrost e rilasciare nell'ambiente antichi virus. Questo è il caso dei virus giganti a DNA quali il Pithovirus sibericum e il Mollivirus sibericum, identificati nel permafrost di 30 000 anni

fa e ancora perfettamente capaci di infettare. Mentre queste riflessioni dovrebbero spingerci ad adottare urgentemente un modello di sviluppo sostenibile qualcuno propone la costruzione di uno "skynet" di biosicurezza ovvero una sorta di rete di dispositivi diagnostici e computer per campionare, tracciare e prevenire l'insorgenza delle malattie infettive.

Nel frattempo, per uscire dall'attuale pandemia, si punta alle vaccinazioni di massa in modo da raggiungere l'immunità di gregge e ridurre la trasmissione virale. Purtroppo, questo obiettivo potrebbe essere irraggiungibile a causa della scarsa durata dell'immunità indotta da SARS-CoV-2 e potremmo essere costretti a sottoporci a vaccinazioni periodiche. Riguardo alla durata dell'immunità sappiamo che anche i CoV stagionali rimangono endemici nonostante dimostrino solo una limitata evoluzione degli epitopi riconosciuti dagli anticorpi neutralizzanti e questo è probabilmente legato alla diminuzione dei livelli di anticorpi. Che cosa hanno in comune i coronavirus e gli altri virus respiratori endemici umani che non inducono un'immunità durevole? Che la loro infezione e diffusione avviene tramite le mucose. Invece i virus che inducono immunità durevole (poliomielite, vaiolo, morbillo...) diffondono dal sito di infezione iniziale attraverso la linfa e, secondariamente, il sangue. Le mucose sono ben fornite di tessuti immunitari e questi sono ricchi di cellule B secernenti anticorpi; eppure, la memoria immunitaria non riesce a controllare le reinfezioni virali sulle mucose. Sembra che la maggior parte degli anticorpi delle mucose serva a controllare il microbiota commensale in modo che esso non sopraffaccia l'ospite. L'evoluzione potrebbe aver concentrato l'immunità antivirale sulla prevenzione della diffusione del virus attraverso i fluidi corporei piuttosto che sul blocco dell'infezione delle mucose. Forse questo è dovuto al fatto che nel passato le infezioni erano trasmesse direttamente al sangue dagli insetti (trasmissione

verticale).

Poiché ancora per alcuni anni dovremo convivere con SARS-CoV-2 sarà importante che si cerchino anche le cure e si identifichino quali caratteristiche genetiche e ambientali sono correlate alla prognosi. Noi abbiamo svolto alcune analisi dei dati di espressione genica e proteica che sono presenti nelle banche dati pubbliche concentrandoci su TMPRSS2, una proteasi indispensabile per l'attivazione della proteina Spike sulla superficie cellulare. L'obiettivo era stabilire legami tra il rischio di infezione da SARS-CoV-2 e le predisposizioni genetiche, le caratteristiche cliniche e le condizioni ambientali. Infatti, i dati epidemiologici disponibili nel 2020 indicavano che COVID-19 causa prognosi più severe negli uomini, nei fumatori, nei diabetici e negli anziani. Effettivamente le nostre analisi mostrano che la proteina TMPRSS2 è espressa in molti tessuti esclusivamente maschili e il gene TMPRSS2 è sovra espresso dagli ormoni androgeni anche nei polmoni. Invece l'espressione proteica è molto bassa o assente in tutti i tessuti femminili. Inoltre, l'espressione di TMPRSS2 è maggiore nelle cellule epiteliali bronchiali dei maschi rispetto alle femmine e tutto questo potrebbe spiegare le differenze tra i sessi nei confronti di COVID-19 e la deprivazione androgenica potrebbe rappresentare un potenziale terapia. Ulteriori analisi hanno mostrato che l'espressione di TMPRSS2 è aumentata nelle cellule beta pancreatiche di pazienti con diabete mellito di tipo 2, nell'epitelio nasale dei fumatori, nei fibroblasti polmonari a seguito dell'esposizione al pentossido di vanadio e al Benzo Pirene Diolo Epossido (BPDE). Ricordiamo che il pentossido di vanadio è immesso nell'ambiente dalla combustione di petrolio, gasolio, benzina, oli e carbone invece il BPDE è un metabolita del benzo(a)pirene; quest'ultimo è prodotto dalla combustione delle sigarette, legna, gasolio e rifiuti ed è veicolato dalle polveri sottili. L'espressione di TMPRSS2 negli epitelii delle vie aeree è fortemente indotta da IL-13, una

citochina molto espressa nel plasma di pazienti COVID-19 che richiedono ventilazione, coinvolta nell'infiammazione di tipo 2, nell'asma e nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

A livello genetico sono stati trovati polimorfismi legati alla quantità di espressione di TMPRSS2 e gli alleli associati alla maggiore espressione sono più frequenti nelle popolazioni europee e sud-asiatiche.

Ma ancora più interessanti sono le co-espressioni tra TMPRSS2 ed altri geni, che abbiamo trovato differire tra maschi e femmine. Ricordiamo che due geni si dicono co-espressi positivamente quando all'aumentare dell'espressione dell'uno aumenta anche quella dell'altro. In particolare, TMPRSS2 è co-espresso positivamente con il recettore CD147 e le proteasi FURIN, CD209, catepsina L (CTSL) e B (CTSB) negli uomini, ma non nelle donne, indicando una diversa regolazione genica nei due sessi. Questi geni co-espressi sono noti favorire l'ingresso del virus nelle cellule.

Un altro aspetto della diffusione virale all'interno di un organismo potrebbe essere dovuto alle vescicole extracellulari (VE), una sorta di messaggeri prodotti dalle cellule, che portano acidi nucleici, proteine e lipidi ad altre cellule. Queste vescicole potrebbero aumentare la diffusione di SARS-CoV-2 a cellule non infette trasferendo ACE2 e TMPRSS2 da cellule in cui queste proteine sono più presenti a cellule che non le esprimono. Se questo fosse confermato, si potrebbe pensare di sviluppare strategie per bloccare in modo specifico queste vescicole [1]. Le recenti scoperte che le vescicole extracellulari, rilasciate naturalmente dalle nostre cellule, possono presentare gli antigeni virali alle cellule del sistema immunitario hanno innescato una serie di studi per valutarne i vantaggi e la tollerabilità nel caso di un loro impiego nelle vaccinazioni. In particolare, si è riusciti ad ingegnerizzare alcune linee cellulari in modo che esse producano VE che espongono proteine virali o contengono l'RNA per la loro sintesi (Figura 1).

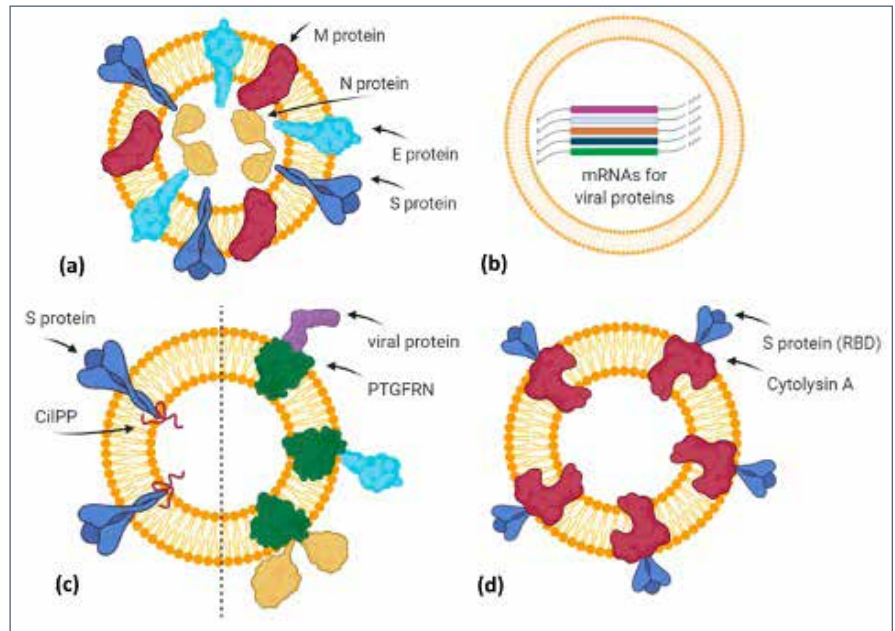


Figura 1 - Una sintesi delle diverse strategie vaccinali basate su VE in fase di sviluppo. (a) VE che portano le proteine Spike (S), Nucleocapsid (N), Membrane (M) ed Envelope (E) di SARS-CoV-2; (b) VE che portano gli mRNA per le proteine S, N, M ed E; (c) VE che mostrano la proteina S completa; (d) VE batteriche che portano la proteina S.

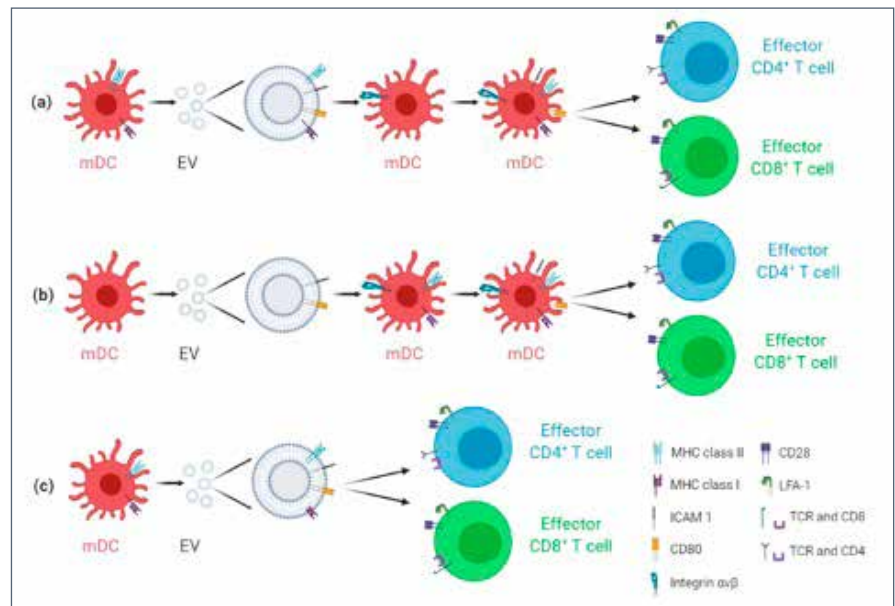


Figura 2 - VE e immunità acquisita. Le VE rilasciate da cellule dendritiche mature (mDC) possono promuovere l'attivazione delle cellule T attraverso diversi meccanismi. (a) Modello di pattern cross-dressing. (b) Modello di cross-presentation. (c) Modello di attivazione diretta dei linfociti T.

Questi sistemi hanno il vantaggio di mantenere la conformazione dell'antigene e proteggere per mesi l'mRNA dalla degradazione se conservati a 4°C. Gli esperimenti di infusione delle VE negli animali e nell'uomo hanno mostrato che esse sono scarsamente immunogene, raggiungono tutti gli organi attraverso i fluidi corporei, vengono efficientemente assorbiti

dalle cellule dendritiche per la presentazione degli antigeni virali alle cellule T. Inoltre, può anche verificarsi l'attivazione diretta dei linfociti T CD4+ o CD8+ (Figura 2) e il fatto che numerose copie della stessa proteina virale possono essere presenti sulla superficie delle VE facilita l'attivazione delle cellule B attraverso il crosslinking dei loro recettori.

RIFERIMENTI

1. Piva F, Sabanovic B, Cecati M, Giulietti M. Expression and co-expression analyses of TMPRSS2, a key element in COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021; 40:451-455. doi: 10.1007/s10096-020-04089-y. PMID: 33245471
2. Sabanovic B, Piva F, Cecati M, Giulietti M. Promising Extracellular Vesicle-Based Vaccines against Viruses, Including SARS-CoV-2. *Biology (Basel)*. 2021; 10:94. doi: 10.3390/biology10020094. PMID: 33513850

SARS-COV-2 e Sindromi Mielodisplastiche: una foto dell'esperienza italiana durante il lock-down

Antonella Poloni

I pazienti con sindrome mielodisplastica (SMD) sono soggetti di età avanzata, vulnerabili e fragili, il cui esito è fortemente influenzato da comorbidità preesistenti che peggiorano la condizione ematologica. Le infezioni sono una causa di morte piuttosto comune (circa il 30%), soprattutto, ma non solo, per i pazienti con IPSS-R a rischio più elevato. Al momento dell'epidemia di Coronavirus in Italia, la diffusione della pandemia di COVID-19 è stata così estremamente rapida che ci aspettavamo di affrontare in tempi brevi un numero molto elevato di pazienti affetti da SMD gravemente sintomatici e abbiamo cercato di imparare rapidamente dalle aree più precoci e più gravemente colpite. La raccolta dei dati nel Registro nazionale MDS (FISiM) e nel Registro regionale di Roma e Territorio (GROM) è stata approvata dai Comitati Etici locali. Attraverso queste 2 reti abbiamo raccolto dati sulla SARS-CoV-2 in pazienti affetti da sindrome mielodisplastica sintomatica e testati dal 24 febbraio al 28 aprile 2020. I dati sono stati ottenuti da 50 centri. Il numero totale di

pazienti affetti da MDS seguiti in quel periodo era di 5326 al 28 aprile, età media 73 anni. SARS-CoV-2 confermato è stato diagnosticato in 63/305 casi testati (20,6%), a livello globale in 63/5326 (1,18%) pazienti affetti da MDS, nel periodo di tempo sopra indicato. L'età media dei pazienti affetti da MDS era di 78 anni. La maggior parte dei casi di SARS-CoV-2 e dell'incidenza cumulativa tra i pazienti affetti da SMD è stata localizzata nelle 3 Regioni del Nord Italia (Lombardia, Piemonte, Emilia-Romagna) (1,6%), coerentemente con i dati dell'epidemia di COVID-19 nella popolazione generale dell'area mentre a Roma e Resto d'Italia era < 1% (rispettivamente 0,3 e 0,85%).

Al momento dell'analisi, solo 33/63 pazienti erano vivi, indicando un tasso di letalità significativamente superiore a quello della popolazione non SMD (stessa fascia di età 70-79 anni: 28,9% deceduti, letalità 24%).

Sebbene i numeri siano estremamente piccoli, il tasso di letalità era più alto nei pazienti con MDS di sesso maschile (73% dei decessi totali). Da notare, la stessa tendenza è stata osservata per i pazienti di sesso maschile nella popolazione generale infettati (letalità per i maschi 29,5% vs 16,7% per le femmine di età compresa tra 70 e 79 anni), mentre la sopravvivenza dei pazienti con MDS non era apparentemente influenzata dall'età (età mediana 78 anni in entrambi i gruppi). La causa di morte segnalata per tutti i 30 casi è stata l'insufficienza respiratoria, nell'82% dei casi il COVID-19 è stato complicato da polmonite batterica e il 5% da insufficienza cardiaca. L'ARDS è stata indicata nel 50% dei casi deceduti. Per quanto riguarda le categorie di rischio IPSS-R, la maggior parte dei pazienti che si sono ripresi erano quelli a basso rischio (62%), mentre i pazienti deceduti erano nella grande maggioranza quelli a più alto rischio IPSS-R (17/30). Una percentuale maggiore di pazienti era in trattamento con azacitidina, coerente con la loro diagnosi di SMD IPSS-R a rischio più elevato. La totalità dei pazienti

con sindrome mielodisplastica a cui è stata diagnosticata la SARS-CoV-2 presentava molteplici comorbidità gravi (> 3 comorbidità nell'80% dei casi).

L'impatto della SARS-CoV-2 sulla fragile popolazione con MDS è stato valutato in un lasso di tempo limitato durante il picco della pandemia in Italia e il rigoroso blocco nazionale. L'incidenza dell'infezione sintomatica non era così rilevante come previsto nei pazienti con SMD per i quali neutropenia, linfopenia, eritropoiesi da stress e sovraccarico di ferro avrebbero potuto determinare una sostanziale suscettibilità e gravità di SARS-CoV-2. Osservazioni simili erano state recentemente riportate, in una popolazione molto più giovane di pazienti beta talassemici. L'età media dei pazienti con MDS SARS-CoV-2 era superiore a quella della popolazione italiana affetta da MDS e questo, insieme alle comorbidità, può spiegare l'elevato tasso di letalità osservato.

Dati raccolti dal Registro nazionale MDS (FISiM) e dal Registro regionale di Roma e Territorio (GROM)

Molecole naturali della medicina tradizionale mediterranea contro il COVID-19

Antonio Domenico Procopio

L'emergenza causata dal virus SARS-COV-2

Il virus SARS-COV2 sta causando una disastrosa pandemia con milioni di morti dovuti ad infezione delle basse vie respiratorie. Il virus penetra nelle cellule per via del legame della proteina Spike¹ con recettori o corecettori cellulari o attraverso meccanismi immuno-mediati (Tab.1). Nel primo caso, il legame Spike-recettore ACE2 causa l'estesa infettività tissutale del

virus e Spike-Neuropilina 1 (NP-1) il neurotropismo. Tra i meccanismi immunomediati, l'attivazione via Toll-like receptor (TLR) di cellule immunocompetenti ed endoteliali è implicata nei fenomeni di iperattività infiammatoria e di microtrombosi diffusa. L'infezione virale oltre a causare morte cellulare induce polmonite interstiziale, intensa risposta infiammatoria con iperattività delle cellule epiteliali, endoteliali, e macrofagiche²⁻³. Nell'ultimo stadio della malattia in una minoranza di individui questa risposta evolve in una incontrollata tempesta citochinica con gravi danni locali (sindrome da distress respiratorio, superinfezioni batteriche e fungine) e sistemici (microtromboembolia diffusa, encefalite, cardite, insufficienza acuta multiorgano)⁴. La mancata o carente risposta mediata dagli interferoni A/B sembra essere una delle principali cause di evoluzione negativa dell'infezione.

Pertanto, oltre alla disponibilità di vaccini, nuove strategie terapeutiche fondate su agenti capaci di inibire la cascata citochinica e bloccare l'iperattivazione immunitaria ed endoteliale e la trombogenesi sono indispensabili per contrastare gli esiti letali della malattia. Il nostro labora-

torio, in stretta collaborazione con il Green Chemistry Lab dell'Università "Magna Graecia" di Catanzaro, ha iniziato un programma finalizzato all'identificazione ed allo studio di molecole naturali attive, già utilizzate dall'uomo, che non necessitano la lunga sperimentazione richiesta per l'approvazione di nuovi farmaci.

"Sulle rive del Giordano crescono degli alberi che non perdono mai le foglie i cui frutti sono cibo e le foglie medicina" (Ezechiele 47.12)

Di recente ha suscitato grande attenzione della comunità scientifica la riscoperta delle proprietà antinfiammatorie di un gruppo di fenoli secoiridoidi dell'olivo. Un primo studio apparso su Nature nel 2005, ha riconosciuto all'oleocantale, che conferisce all'olio extravergine d'oliva (EVOO) il caratteristico sapore piccante, attività inibitoria della COX2 simile all'ibuprofen⁵. Poco dopo, lo studio clinico PREDIMED ha dimostrato l'effetto antinfiammatorio della dieta mediterranea ricca di EVOO (5) e dei marcatori sistemici di flogosi (PCR, IL-6), chemochine e molecole di adesione endoteliali e macrofagiche⁶. Analoghi effetti sono stati attribuiti all'estratto di foglie d'olivo⁷⁻⁹ efficace come antibatterico, nella riparazione tissutale, nella

prevenzione delle patologie delle vie respiratorie (10-13). L'attenzione si è quindi focalizzata sui singoli composti fenolici dell'olivo come promettenti agenti antinfiammatori, dimostrando sia in vitro che in vivo l'efficacia dell'oleocantale, dell'oleuropeina, e dell'idrossitirosolo nel ridurre parametri infiammatori e ridurre la sintesi di citochine¹⁴⁻¹⁶.

I primi risultati dei nostri studi, in fase di brevetto e di sottomissione per pubblicazione, consolidano ed estendono queste informazioni. L'estratto, ottenuto molto semplicemente (figura 1) per infusione in acqua a freddo per 24 ore di foglie d'olivo essiccate e polverizzate, è stato caratterizzato per concentrazione dei suoi componenti, aliquotato e congelato fino all'uso.

Esperimenti di cinetica e dose risposta in vitro hanno dimostrato, tra l'altro, una potente inibizione del rilascio citochinico TLR-mediato in cellule endoteliali umane da cordone ombelicale (HUVEC), inibizione del fenotipo secretorio (SASP) di cellule endoteliali senescenti, e blocco della differenziazione in senso adipogenico di cellule staminali mesenchimali (MSC). Sono in programmazione esperimenti in modelli murini in collaborazione con la Clinica di Aneste-

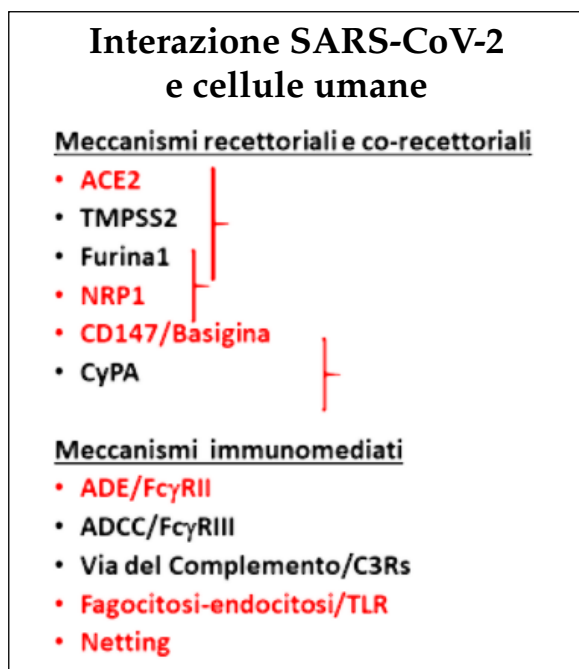


Tabella 1

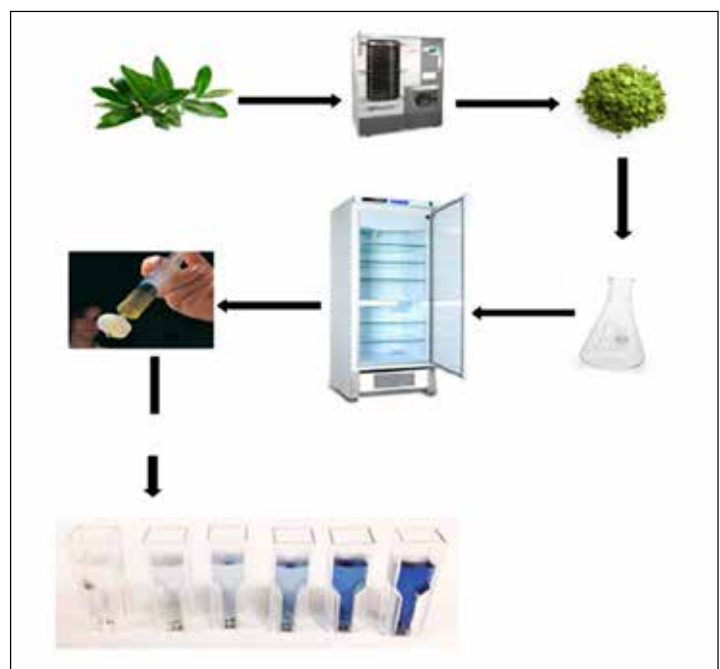


Figura 1 - Preparazione dell'infuso di foglie d'olivo. Foglie d'olivo di cultivar leccino vengono raccolte dalla pianta, essiccate e polverizzate. 40 g/L della polvere è lasciata in infusione a 4°C per una notte in PBS. L'infuso è quindi filtrato, caratterizzato per qualità organolettica ed utilizzato a varie diluizioni nei test.

siologia e Rianimazione della nostra Facoltà.

Lo studio, finanziato dal MUR, Programma FISR- (Fondi integrativi speciali di ricerca) COVID, sta proseguendo con l'analisi sia in vitro che in vivo dell'efficacia dell'oleocantale, dell'oleuropeina, dell'idrossitirosole e di altre molecole naturali nella terapia anti-COVID. La nostra speranza è che questi dati aprano importanti sviluppi per l'utilizzo dei derivati delle foglie d'olivo nella terapia del COVID-19 e di altre patologie virali o batteriche, incluso lo shock settico.

BIBLIOGRAFIA

1. M. Hoffman et al. Cell, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052)
2. Y. Shi Y et al. 2020. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3)
3. M.Z. Tay et al. Nat Rev Immunol, 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8)
4. G.Jia et al. Cytokine and growth Factor reviews. 2020. Doi 10.1016/j.cytogfr.2020.05.002)
5. G.K. Beuchamp et al. Nature, 2005. 43, 45-46.
6. C. Nedani et al. Antioxidants. 2019. doi: 10.3390/antiox8120578)
7. R. Estruch. Proc Nutr Soc. 2010. doi: 10.1017/S0029665110001539)
8. S.Lokyer et al. eur J Nutr. 2017. doi:10.1007/s00394-016-1188-Y)
9. A. Boss et al. Int.Mol.Sci.2016. doi:10.3390/ijms17122019)
10. B.Burja et al. Front Cardiovasc Med. 2019.
11. M.F.P.Ramos et al. Peer J. 219. Doi: 10.7717/peerj.7219)
12. U.Koka et al. J Med Food.2011. doi:10.1089/jmf.2010.0039)
13. D.Gong et al. J Med Food 2011. doi: 10.1089/jmf.2010.1153)
14. V. Somerville et al. Nutrients. 2019. doi:10.3390/nu11020358)
15. A. Procopio et al. Clin Nutr. 2011. doi.org/10.1016/j.clnu.2011.02.004)
16. A. Procopio et al. Biochem Pharmacol. 2012. Doi.org/10.1016/j.bcp.2012.02.001)

Sequenziamento dell'intero genoma del virus SARS-CoV-2 mediante Massive Parallel Sequencing

Chiara Turchi, Adriano Tagliabracci

In Italia i primi due casi di Covid-19 sono stati diagnosticati in due turisti cinesi il 29 gennaio 2020, mentre il primo caso documenta-

to di trasmissione locale, in Lombardia, è datato 22 febbraio. Nella stessa settimana sono stati scoperti diversi cluster nelle regioni settentrionali (Lombardia, Emilia Romagna e Veneto) seguiti da una rapida diffusione dell'epidemia verso regioni centrali come le Marche. Qui, il 25 febbraio 2020, il laboratorio di Virologia del Dipartimento di Eccellenza di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica dell'Università Politecnica delle Marche ha diagnosticato il primo paziente Covid-19. In seguito a questa prima diagnosi, il laboratorio di Virologia ha isolato numerosi campioni virali sia da pazienti diversi che da campioni diversi dello stesso paziente. Una volta isolati, i campioni di Sars-Cov-2 sono stati sottoposti immediatamente al sequenziamento dell'intero genoma virale, al fine di determinare l'esatta sequenza nucleotidica codificante per la particella virale. Una profonda conoscenza delle caratteristiche genetiche di Sars-Cov-2 è essenziale per monitorare la pandemia in diverse aree geografiche, per progettare e sviluppare procedure diagnostiche precoci, strategie terapeutiche, interventi in materia di salute pubblica e vaccini.

Il sequenziamento l'intero genoma di Sars-Cov-2 a partire sia da isolati virali che da campioni originali è stato eseguito nel laboratorio di Genetica Forense del Dipartimento di Eccellenza di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica dell'Università Politecnica delle Marche, in collaborazione con il laboratorio di Virologia¹. Nello studio sono stati descritti i protocolli ed i primi risultati di un saggio mediante tecnica MPS (Massive Parallel Sequencing), che consente un sequenziamento veloce dell'intero genoma e, grazie alla ridondanza del sequenziamento, è in grado di eseguire un'analisi approfondita delle quasispecie virale, permettendo l'identificazione e la quantificazione sia di varianti virali maggioritarie che di quelle minoritarie. Per il sequenziamento è stata utilizzato il prototipo del kit Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 Research Panel

sviluppato dalla multinazionale americana Thermo Fisher Scientific e allora non ancora presente nel commercio. Il kit è stato fornito direttamente dalla ditta con la richiesta di eseguire una validazione su campioni virali provenienti dai pazienti della nostra regione. Il laboratorio di Genetica Forense di Ancona è stato tra i primi in Europa ad aver validato la metodica nella prima settimana di marzo del 2020, agli esordi della pandemia in Italia. Fino ad allora erano stati pubblicati pochissimi studi relativi a questo pannello, pertanto si è deciso di indagarne l'efficacia attraverso il sequenziamento di genomi virali ottenuti da dieci isolati virali e un tampone nasofaringeo da diversi pazienti.

I risultati hanno mostrato che mediante il kit Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 Research Panel (TFS) era possibile eseguire un sequenziamento dell'intero genoma SARS-CoV-2 in modo rapido e ad alto rendimento, utilizzando 10 ng di RNA virale purificato da isolati virali e con 1 ng di RNA virale purificato da tamponi nasofaringei, utilizzando 12 cicli di PCR per l'amplificazione della libreria. Librerie amplificate con 20 cicli di PCR mostravano un'amplificazione preferenziale di alcune regioni genomiche, causando eterogeneità di coverage. I risultati hanno evidenziato anche la necessità di un attento esame del coverage in ciascuna regione sequenziata, poiché qualsiasi alterazione dell'efficienza di amplificazione potrebbe essere dovuta a mutazioni nelle regioni di appaiamento dei primers, indipendentemente dal numero di cicli di amplificazione.

Per il tampone nasofaringeo, è stato sviluppato un protocollo RT-PCR modificato per migliorare la fase di trascrizione inversa, basato sull'utilizzo di un pool di primers specifici per SARS-CoV-2 al fine di promuovere una trascrizione inversa specifica dell'RNA virale, piuttosto che utilizzare un set di primers universale come suggerito nel manuale d'uso. In conclusione, il kit Ion AmpliSeq SARS-CoV-2

Research Panel è risultato uno strumento utile e versatile per il sequenziamento in MPS dell'intero genoma del virus SARS-CoV-2, sia da isolati che da tamponi nasofaringei.

Il primo genoma virale sequenziato nel laboratorio di Genetica Forense è stato successivamente depositato con codice "EPI_ISL_417491" nel database Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) e tale genoma è stato incluso in una pubblicazione in collaborazione con altri co-autori internazionali². Lo studio mostrava la distribuzione nel tempo e tra i diversi paesi delle clades genetiche del virus SARS-CoV-2 e delineava dei potenziali obiettivi di sorveglianza genomica. Tre sistemi di nomenclatura genomica sono stati applicati a tutti i dati di sequenziamento provenienti dal World Health Organization European Region e disponibili alla data de 10 luglio 2020. Lo studio ha evidenziato l'importanza del sequenziamento in tempo reale e della diffusione dei dati in una situazione di pandemia, ha confrontato le diverse nomenclature e ha posto le basi per una futura sorveglianza genomica di SARS-CoV-2 in Europa.

Successivamente, 21 genomi virali sequenziati sono stati inclusi in una pubblicazione frutto di una collaborazione con diversi centri di ricerca italiani³. Lo scopo dello studio era quello di eseguire una caratterizzazione ed un tracciamento genomico mediante analisi filogenetiche di nuovi isolati italiani di SARS-CoV-2 ottenuti da pazienti provenienti da cliniche del Nord e Centro Italia, fino alla fine di aprile 2020. Tutti tranne uno dei genomi appartenevano al ceppo B.1, il più frequente nei paesi europei, Italia compresa. Solo una singola sequenza apparteneva al lineage B. Mediamente ogni genoma virale differiva per 6 sostituzioni nucleotidiche, senza differenze significative tra mutazioni sinonime e non-sinonime, indicando la deriva genetica come una delle principali

fonti per l'evoluzione del virus. La stima del tMRCA ha confermato la probabile origine dell'epidemia tra la fine di gennaio e l'inizio di febbraio, con un rapido aumento del numero di contagi tra la fine di febbraio e la metà di marzo. Dall'inizio di febbraio è stato stimato un numero di riproduzione effettivo (Re) maggiore di 1, che è poi aumentato raggiungendo il picco di 2,3 all'inizio di marzo, confermando la circolazione del virus prima che fossero documentati i primi casi di COVID-19.

In seguito alla seconda ondata pandemica, ulteriori 31 genomi virali sono stati sequenziati da altrettanti pazienti e le sequenze ottenute sono state incluse in un altro studio in via di pubblicazione⁴, in cui sono stati riportati i dati ottenuti in diverse regioni italiane coinvolte nel monitoraggio della variante SARS-CoV-2 dall'inizio dell'epidemia e nel periodo compreso tra ottobre 2020 e marzo 2021.

BIBLIOGRAFIA

1. Alessandrini Federica, Caucci Sara, Onofri Valerio, Melchionda Filomena, Tagliabracci Adriano, Bagnarelli Patrizia, Di Sante Laura, Turchi Chiara, Menzo Stefano, Evaluation of the Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 Research Panel by Massive Parallel Sequencing, *Genes* 2020, 11(8):929. doi: 10.3390/genes11080929.
2. Alm E, Broberg EK, Connor T, Hodcroft EB, Komissarov AB, Maurer-Stroh S, Melidou A, Neher RA, O'Toole Á, Pereyaslov D; WHO European Region sequencing laboratories and GISAID EpiCoV group; WHO European Region sequencing laboratories and GISAID EpiCoV group*, Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020, *Euro Surveill.* 2020 25(32):2001410, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001410.
3. Lai A, Bergna A, Caucci S, Clementi N, Vicenti I, Dragoni F, Cattelan AM, Menzo S, Pan A, Callegaro A, Tagliabracci A, Caruso A, Caccuri F, Ronchiadin S, Balotta C, Zazzi M, Vaccher E, Clementi M, Galli M, Zehender G, Molecular Tracing of SARS-CoV-2 in Italy in the First Three Months of the Epidemic, *Viruses*, 2020, 12(8):798, doi: 10.3390/v12080798.
4. Lai A, Bergna A, Menzo S, Zehender G, Caucci S, Ghisetti V, Rizzo F, Maggi F, Cerutti F, Giurato G, Weisz A, Turchi C, Bruzzone B, Ceccherini-Silberstein F, Clementi N, Callegaro A, Sagradi F, Francisci D, Venanzi Rullo E, Vicenti I, Clementi M, Galli M, Circulating SARS-CoV-2 variants in Italy, October 2020-March 2021, under submission.

Prevenzione

Prevalenza e caratteristiche cliniche di COVID-19 nei pazienti pediatrici

Carlo Catassi, Maria Elena Lionetti

È riportata una sintesi di quattro esperienze condotte con la collaborazione di diversi autori.

1) Catassi GN, Vallorani M, Cerioni F, Lionetti E, Catassi C. A negative fallout of COVID-19 lockdown in Italy: Life-threatening delay in the diagnosis of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2020;52(10):1092-3.

Abbiamo descritto il caso clinico di una bambina di 17 mesi che ha presentato un ritardo potenzialmente letale nella diagnosi e nel trattamento della malattia celiaca, correlato all'impatto negativo del lock-down imposto dal COVID-19 sulla pratica clinica pediatrica in Italia. Questa bambina, a causa del ritardo diagnostico, ha presentato una crisi celiaca caratterizzata da severa ipoprotidemia, edemi diffusi e infine invaginazione intestinale, per la quale è stata sottoposta a intervento chirurgico risolutivo (Figura 1).

2) Lionetti E, Fabbri A, Catassi C. Prevalence of COVID-19 in Italian Children With Celiac Disease: A Cross-Sectional Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(5):1075.

Tra febbraio e giugno 2020 abbiamo condotto un sondaggio telefonico utilizzando un questionario di 26 domande per esplorare la prevalenza e le caratteristiche cliniche di COVID-19 nei pazienti pediatrici affetti da malattia celiaca. La diagnosi di COVID-19 è stata considerata nei soggetti con un test molecolare positivo da tampone rinofaringeo. I dati sulla positività per COVID-19 nella popolazione generale della regione Marche durante lo stesso periodo sono stati ottenuti dai rapporti nazionali



Figura 1 - Al momento del ricovero, erano evidenti la distensione addominale e l'edema diffuso in particolare sul viso, mani e arti inferiori. È visibile il cerotto per la ferita laparotomica dell'intervento per l'invaginazione intestinale.

dell'Istituto Superiore di Sanità e della Regione Marche. Complessivamente, sono stati contattati 387 pazienti con malattia celiaca: di loro nessuno ha ricevuto una diagnosi confermata di COVID-19. La prevalenza del COVID-19 confermato nella nostra coorte era quindi 0/387. La prevalenza di COVID-19 nell'età 0-16 anni nella regione Marche era 155/199289 (0,08%). Pertanto, il gruppo di bambini con malattia celiaca non ha mostrato un aumento significativo della prevalenza di COVID-19 rispetto alla popolazione generale ($P = .9$).

3) Monzani A, Lionetti E, Felici E, Fransos L, Azzolina D, Rabbone I, Catassi C. Adherence to the Gluten-Free Diet during the Lockdown for COVID-19 Pandemic: A Web-Based Survey of Italian Subjects with Celiac Disease. *Nutrients*. 2020;12(11):3467.

Abbiamo valutato l'impatto percepito del lock-down, imposto per controllare la diffusione del COVID-19, sull'adesione alla dieta priva di glutine da parte dei soggetti celiaci italiani, attraverso un sondaggio sul web. Sono state analizzate 1983 risposte. La adesione alla dieta senza glutine è rimasta invariata per il 69% degli adulti e il 70% dei bambini e risulta addirittura migliorata nel 29% dei casi. Pertanto, il lock-down ha portato a una migliore aderenza alla dieta in un terzo degli intervistati, offren-

do l'opportunità di evitare le fonti di contaminazione/trasgressione legate alla ristorazione fuori casa e di aumentare l'utilizzo di prodotti naturalmente privi di glutine, preparati al domicilio.

4) Monzani A, Rabbone I, Lionetti E. *The best is the enemy of the good: time for a biopsy-sparing approach for Helicobacter pylori diagnosis and treatment in children in the COVID-19 era? Helicobacter in press.*

Nel nuovo scenario sanitario emerso durante la pandemia del nuovo coronavirus (COVID-19), l'endoscopia diagnostica pediatrica elettiva è stata sostanzialmente sospesa, ad eccezione dei casi di emergenza. Poiché la diagnosi di infezione da *Helicobacter pylori* difficilmente potrebbe rappresentare un'emergenza, tranne che nei casi di ulcera sanguinante, molti bambini potrebbero rimanere a lungo non diagnosticati e, quindi, non trattati. Abbiamo pertanto proposto un approccio diagnostico temporaneo senza biopsia per la diagnosi e il trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori* nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, in presenza di sintomi suggestivi di infezione da *Helicobacter pylori*, la diagnosi potrebbe essere effettuata con test non invasivi (urea breath test o test antigenico fecale) e potrebbe essere adottata una strategia di eradicazione empirica.

COVID-19 e metabolismo lipidico: un'ipotesi per spiegare l'evoluzione clinica sfavorevole nei soggetti obesi

Saverio Cinti

Obesità e sovrappeso colpiscono oltre il 50% della popolazione europea e circa il 70% di quella degli Stati Uniti, configurandosi come una vera e propria pandemia che l'Organizzazione Mondiale della Sanità reputa responsabile di più di 3 milioni di morti all'anno. Questo dato impressionante merita oggi di essere letto in relazione alla diffusa e virulenta infezione provocata dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2. Proprio nelle regioni del mondo dove l'obesità è più diffusa, la malattia che consegue all'infezione da COVID-19 è caratterizzata da un elevato indice di mortalità. Inoltre, è stato osservato che nelle persone obese, anche in giovane età, questa nuova malattia infettiva ha un decorso più grave e comporta più frequentemente il ricorso alla terapia intensiva. In questo lavoro viene proposta una nuova ipotesi patogenetica che può spiegare questa associazione non casuale. L'ipotesi fa riferimento a precedenti studi effettuati sul tessuto adiposo dei soggetti obesi, studi dai quali sono scaturite interpretazioni fisiopatologiche e cliniche oggi accettate a livello internazionale. La nuova ipotesi nasce dalle osservazioni al microscopio di campioni polmonari ottenuti da soggetti sovrappeso recentemente deceduti per COVID-19. I campioni esaminati presentavano evidenti embolie "grassose" – cioè costituite da gocce lipidiche – nel microcircolo polmonare. Questo tipo di embolia è più frequentemente riscontrabile in soggetti politraumatizzati per gravi incidenti stradali e

deriva dalla fuoriuscita nel sangue di gocce lipidiche dalle ossa fratturate. Le embolie grassose possono interessare anche il microcircolo di altri organi e tessuti, oltre che i polmoni, provocando sintomi neurologici, cutanei o sistemici, fino a determinare una vera e propria "sindrome da embolia grassosa" o FES (Fat Embolism Syndrome). Come dimostrato in precedenza il tessuto adiposo dei soggetti con obesità contiene molte cellule adipose morte, così che il grasso in esse contenuto fuoriesce nella matrice extracellulare e, almeno all'inizio, viene smaltito da cellule "spazzino" denominate macrofagi. I macrofagi non sono altro che cellule infiammatorie; dunque, il tessuto adiposo del soggetto obeso è un tessuto infiammato, caratterizzato da goccioline grasse che si accumulano nello spazio intracellulare e stimolano una risposta infiammatoria che cerca di eliminare le gocce stesse e riportare il tessuto alle condizioni normali. Gli adipociti esprimono sulla propria membrana cellulare il recettore ACE2 che favorisce l'entrata del virus SARS-CoV-2 e, per motivi ancora sconosciuti, tale recettore aumenta negli adipociti ipertrofici (giganti), tipici dei soggetti con obesità. Tale entrata del virus favorirebbe la morte di un numero ancora maggiore di cellule adipose. Quindi, quello che sembra succedere è che oltre all'infiammazione del tessuto adiposo tipica dell'obesità, nel paziente COVID-19 si aggiungerebbe quella promossa dal virus; tale meccanismo amplificerebbe la fuoriuscita dalle cellule di residui grassi e, quindi, il rischio di embolie grassose. Infatti, i quadri polmonari che si trovano nei pazienti COVID-19 si manifestano spesso con lesioni bilaterali, proprio come quelle causate dalle embolie grassose che possono far seguito alle fratture multiple. Tale ipotesi potrebbe avere importanti ripercussioni terapeutiche, oltre che patogenetiche. A questo proposito le nostre evidenze suggeriscono estrema cautela nell'affrontare terapeuticamente la polmonite

da SARS-CoV-2 – particolarmente nei soggetti con sovrappeso e obesità. Gli interventi comunemente adottati nei pazienti con la sindrome da embolia grassosa (tra cui l'ossigeno-terapia, l'eparina a basso peso molecolare, i cortisonici e altri farmaci antiinfiammatori) sono in parte sovrapponibili a quelli variamente messi in atto su base sperimentale in caso di COVID-19. In particolare, l'eparina è stata utilizzata nella FES con risultati contraddittori. Oltre all'effetto anticoagulante (arma a doppio taglio in quanto espone a rischio di emorragie, maggiormente in soggetti obesi con alterata coagulabilità del sangue) il farmaco stimola la lipasi, un enzima che favorisce il metabolismo dei grassi. Questo meccanismo potrebbe favorire lo scioglimento delle gocce lipidiche depositate nel polmone e in altri organi, ma anche liberare acidi grassi che peggiorerebbero lo stato infiammatorio.

Ricerche condotte in collaborazione con Laura Graciotti (Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche), Antonio Giordano (Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche), Alessandra Valerio (Dipartimento di Medicina Molecolare e Transazionale, Università di Brescia), Enzo Nisoli (Dipartimento di Tecnologia Biomedica e Medicina Transazionale, Università di Milano)

COVID-19: confronto dei fattori di rischio, caratteristiche cliniche ed outcome di pazienti ricoverati durante le prime due ondate pandemiche

Andrea Giacometti, Andrea Gamberini, Lucia Brescini

La pandemia denominata COVID-19 è stata caratterizzata, nel nostro Pae-

se, da successive fasi di riaccensione, determinando quelle che sono state definite "ondate epidemiche". In conseguenza di ciò, è logico immaginare che l'esperienza maturata nel corso della prima ondata abbia poi positivamente influito sulla gestione diagnostica e terapeutica dei pazienti coinvolti nelle ondate successive. Per verificare questi presupposti, la Clinica Malattie Infettive ha condotto uno studio al fine di rilevare eventuali differenze nella gestione e nell'outcome dei pazienti ricoverati durante le prime due ondate epidemiche.

A tal fine i pazienti sono stati divisi in due gruppi in base al periodo di ricovero: 97 soggetti ricoverati nel corso della prima ondata (01/03/2020 - 31/05/2020) e 150 nel corso della seconda (01/08/2020 - 04/01/2021).

Per la valutazione dei fattori di rischio sono state considerate tutte le variabili demografiche ed anamnestiche. I dati clinici dei pazienti sono stati analizzati in base ad outcome quali guarigione e sopravvivenza a 30 giorni dalla dimissione. Le variabili quantitative sono state analizzate tramite percentili, mediana e valori di primo e terzo quartile. I confronti fra i differenti gruppi sono stati valutati tramite test esatti Fisher per le variabili qualitative e con test di Krusk-Wallis per le variabili quantitative. Procedure di Benjamini e Hochberg sono state utilizzate per normalizzare i valori di p per i test multipli sugli stessi campioni. Le variabili con $p < 0.05$ sono state analizzate tramite regressione di Cox. Una $p < 0.05$ è stata considerata significativa.

In totale, sono stati analizzati 97 pazienti per la prima ondata (di cui 85 sopravvissuti a 30 giorni) e 150 pazienti per la seconda ondata (di cui 142 sopravvissuti a 30 giorni). Nel complesso, la sintomatologia riscontrata nei due gruppi non è risultata dissimile. Invece differenze significative sono state riscontrate circa gli outcome clinici.

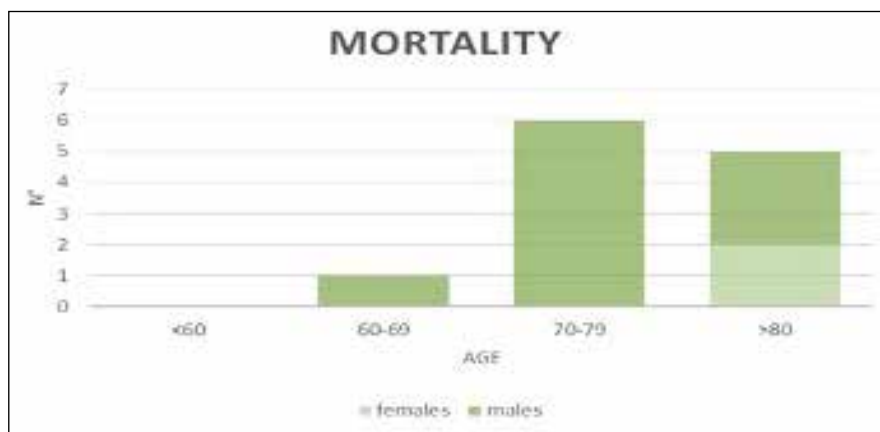
La mortalità, ad esempio, durante la prima ondata si era assestata al 12% e praticamente tutti i decessi sono avvenuti nei pazienti con più

di 70 anni. Nella seconda ondata la mortalità è stata del 5.33% ed un quarto dei decessi si è avuto nella fascia di età inferiore ai 60 anni.

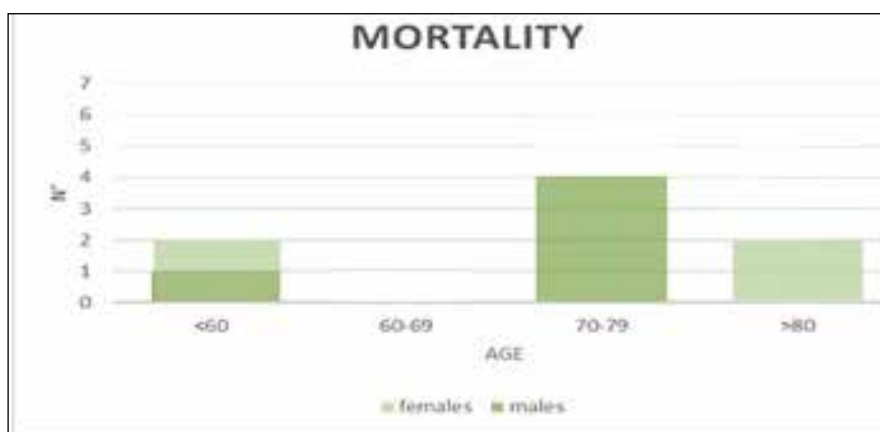
Queste differenze nella mortalità riflettono sicuramente le difformità epidemiologiche riscontrate fra le due ondate ed evidenziate anche in altre parti del territorio nazionale. In breve, l'età media dei pazienti era nettamente inferiore nel corso della seconda ondata (62 anni) rispetto alla prima (81 anni) ma, e questo è meritevole di considerazione, nel periodo considerato tale calo non poteva ancora essere imputato all'efficacia dei vaccini somministrati alla popolazione più anziana. In effetti la spiegazione va ricercata nell'alto numero di giovani immigrati ricoverati nel corso della seconda ondata e nell'effetto delle "riaperture" e dei viaggi effettuati nel corso dell'estate 2020 che hanno visto un maggior coinvolgimento della popolazione giovane. Per quanto concerne il maggior coinvolgimento dei soggetti immigrati, è opportuno ricordare che molti si erano recati nel Paese di origine durante il periodo estivo, altri invece avevano contratto l'infezione nell'ambiente di lavoro, dove probabilmente non tutte le norme di igiene e sicurezza erano state applicate con rigore.

Restando ancora in tema di lavoro ed infezioni, è interessante osservare che nel corso della prima ondata ben l'11% dei pazienti era rappresentato da operatori sanitari, mentre nella seconda ondata questa categoria ha rappresentato solo il 3% dei pazienti ricoverati. Questo fenomeno potrebbe essere attribuito all'esperienza via via acquisita sull'uso dei dispositivi di protezione individuale e sulle misure di isolamento e sicurezza anche da parte degli operatori che solitamente non hanno in cura soggetti affetti da malattie trasmissibili.

Differenze o, al contrario, similarità sono state invece riscontrate analizzando i fattori di rischio. Ad esempio, la mediana dei giorni trascorsi tra la comparsa di un sintomo indicativo di infezione da SARS-CoV-2 e la diagnosi di COVID-19 è stata



Mortalità 1° ondata



Mortalità 2° ondata

di 7 giorni in entrambe le ondate epidemiche. Ancora, in entrambe le ondate la maggioranza dei pazienti è risultata sovrappeso (mediana di BMI: 25 alla prima ondata, 26 alla seconda), mentre le comorbidity più frequenti sono risultate così distribuite: ipertensione arteriosa (rispettivamente 49% nella prima ondata; 41% nella seconda), dislipidemie (25%; 15%), ospedalizzazioni pregresse (24%; 19%), malattie cardiache (17%; 23%), sindrome da immobilizzazione (13%; 17%), malattie neurologiche (10%; 15%).

Va infine ricordato che nel corso della prima ondata è stato necessario sottoporre a ventilazione meccanica ben il 10% dei pazienti ricoverati (i quali sono stati quindi trasferiti in terapia intensiva - ICU), mentre nella seconda ondata solo il 3% dei pazienti ne ha necessitato.

Infine, un cenno meritano anche le differenze nella tipologia dei farmaci utilizzati in terapia, essendo l'uso di questi variato in base alle

conoscenze scientifiche man mano acquisite sia a livello nazionale sia internazionale. Durante la prima ondata vi era stato un largo uso di farmaci quali idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, eparine a basso peso molecolare, corticosteroidi e tocilizumab. Durante la seconda ondata invece i farmaci più utilizzati sono stati: remdesivir, corticosteroidi, eparine a basso peso molecolare e tofacitinib. Anche l'uso domiciliare (per prescrizione da parte dei MMG e dei medici USCA) o nosocomiale degli antibiotici è variato fra le due ondate, in quanto la quasi totalità dei pazienti della prima ondata aveva ricevuto un qualche antibiotico prima del ricovero (beta-lattamici, macrolidi o fluorochinoloni) mentre il loro uso interessava meno della metà dei pazienti della seconda ondata. Volendo commentare i dati emersi dalla nostra casistica ed aggiungere qualche breve considerazione sulla terza ondata epidemica, ancora in

corso e di cui non possiamo quindi portare dati conclusivi, appaiono come salienti i seguenti dati:

- Il numero dei pazienti è aumentato tra prima e seconda ondata. Questo può essere attribuito in parte alla maggiore estensione temporale della seconda ondata, ma anche all'effetto determinato dalla diffusione capillare del virus sul territorio nazionale nel corso della prima ondata e probabilmente sottovalutato con le riaperture del periodo estivo.

- Vi è stata una notevole differenza nella mortalità: 12% durante la prima ondata, 5% durante la seconda. Questa differenza è dovuta probabilmente a due motivi principali: l'età media più bassa dei pazienti della seconda ondata e l'utilizzo di nuove strategie terapeutiche con l'abbandono di farmaci inutili e tossici.

- La preparazione adeguata degli operatori sanitari è un requisito essenziale per la sicurezza degli stessi e per quella dei pazienti. Le differenze nelle percentuali di operatori infettati fra prima e seconda ondata pone in risalto non solo il maggior rischio corso dagli operatori non adeguatamente formati, ma anche il fatto che essi stessi possono mettere a rischio la salute degli assistiti creando focolai in reparti e strutture nosocomiali.

- I pazienti che hanno necessitato di ricovero in queste ultime settimane (pertanto inquadrabili nella terza ondata) dimostrano un'età media ancora inferiore rispetto a quelli della seconda ondata: in pratica non vi sono più soggetti ultrottantenni e solo eccezionalmente è necessario ricorrere alla ventilazione meccanica. Questi dati positivi sono sicuramente da ascrivere ai primi effetti epidemiologici della campagna vaccinale la quale, peraltro, sta determinando un progressivo calo di tutti i ricoveri correlati all'infezione da SARS-CoV-2.

Ricerche svolte in collaborazione con Andrea Gamberini e Lucia Brescini, Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche

Test su maschere facciali: la pulizia microbica (bioburden)

Marina Mingoia

Tra le misure intraprese per contrastare l'emergenza sanitaria dovuta alla diffusione di SARS-Cov-2, il Governo ha adottato misure specifiche riguardanti la produzione, l'importazione e l'immissione in commercio dei dispositivi medici per la protezione delle vie respiratorie in deroga alle norme vigenti, fino al termine del periodo di emergenza, garantendone allo stesso tempo i requisiti di sicurezza¹. Per supportare l'aumentata richiesta di test, su invito del Ministero, le Università italiane si sono attivate allestendo laboratori idonei ad eseguire le prove di conformità. In questo contesto si è sviluppato il LabC19 di UNIVPM, una struttura interdipartimentale di ricerca e servizio per l'emergenza COVID-19 (<https://labc19.univpm.org/>), che esegue test di conformità in accordo con la norma europea EN 14683:2019+AC (2). La norma indica i requisiti di traspirabilità, efficienza di filtrazione batterica, carico biologico o bioburden e, per applicazioni

specifiche, i requisiti di resistenza agli schizzi.

Da Maggio a Novembre 2020 il LabC19 ha preso in carico una cinquantina di richieste di aziende produttrici regionali e di Import/Export di mascherine chirurgiche. Oltre alle attività di servizio per il territorio, il LabC19 ha attivato un network interuniversitario per lo scambio di informazioni tecnico-strumentali e scientifiche. Frutto di questa collaborazione è un recente lavoro (3) che riporta i risultati ottenuti dai sette poli universitari coinvolti per i test di traspirabilità e capacità filtrante delle maschere facciali.

Nel medesimo periodo, il LabC19 ha testato i prodotti di 12 ditte per il bioburden. Ciascun campione era sottoposto ad una fase preliminare di estrazione in una soluzione contenente surfattante polisorbato 20 (Tween 20) seguita da filtrazione di aliquote di 100 ml attraverso filtri sterili di cellulosa con pori da 0,45 µm di diametro. I filtri erano utilizzati per la conta di batteri aerobi e di funghi. Per soddisfare i requisiti di prestazione di Tipo I, II e IIR, la carica microbica totale della maschera facciale deve essere ≤ 30 Unità Formanti Colonia/grammo (UFC/g)².

Sono stati analizzati n. 5 provini per ogni lotto di produzione. Per cam-

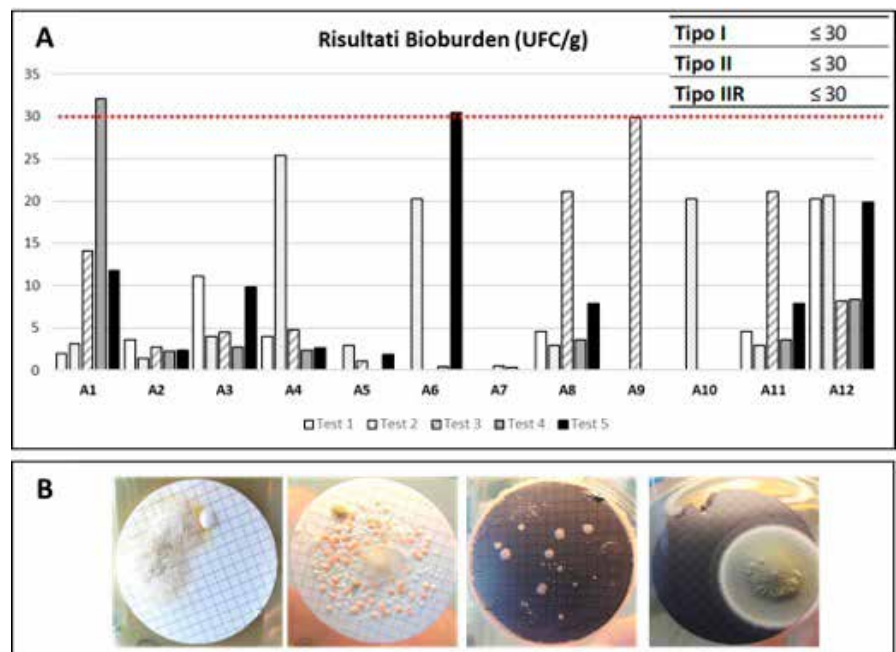


Figura 1 - Risultati di bioburden (UFC/g) dei 12 lotti di produzione. La linea indica il valore soglia richiesto dalla norma per i tre tipi di maschere facciali

pioni forniti in un unico imballaggio sono state prelevate le due maschere esterne e tre pezzi casuali interni. La contaminazione microbica rilevata è stata al di sotto del limite richiesto dalla norma (≤ 30 UFC/g) o poco al di sopra del valore soglia (Fig. 1A). La quasi totalità delle specie microbiche contaminanti rilevate era costituita da funghi miceliali e lieviti (Fig. 1B).

Il bioburden è un parametro che consente di valutare la popolazione di microrganismi vitali presente su un dispositivo medico, un contenitore o un componente, utile per il controllo e/o il monitoraggio della carica biologica di qualsiasi prodotto. Dal punto di vista pratico rappresenta un segnale per rilevare possibili problemi di contaminazione durante la produzione, dovuti a processi di sanificazione e sterilizzazione non adeguati. Il bioburden risultante è una combinazione del contenuto microbico delle materie prime (es. tipo di fibra tessile), dell'ambiente di produzione e della pulizia, del processo produttivo, del personale addetto, delle fasi post-produzione di imballaggio e trasporto e delle condizioni di conservazione fino all'utilizzatore finale. Per cui, un risultato di carica microbica coerente ed entro limiti definiti, indica che non sono avvenuti cambiamenti rilevanti nel sistema produttivo. Il prodotto può presentare poco o nulla contaminazione microbica oppure contenere quantità variabili di specie microbiche diverse. Occorre infine considerare che alcuni microrganismi sono generatori di spore, sia batteri che funghi, generalmente più resistenti agli stress ambientali chimico-fisici.

BIBLIOGRAFIA

1. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Decreto Legge n. 18 del 17 Marzo 2020 (Art. 15); Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A.: Roma, Italy, 2020.
2. European Committee for Standardization. EN 14683:2019+AC Medical Face Masks—Requirements and Test Methods 2019; European Standard: Bruxelles, Belgium, 2019.
3. Tessarolo, F.; Nollo, G.; Maniglio, D. et al. Testing Surgical Face Masks in an Emergency Context: The Experience of Italian Laboratories during the COVID-19 Pandemic Crisis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 1462. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041462>.

Impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sull'intera popolazione di fegato trapiantati

L'esperienza di un Centro italiano con sede in una zona ad alto rischio

Federico Mocchegiani,
Andrea Benedetti
Cacciaguerra, Marco
Vivarelli

L'epidemia di SARS-CoV-2 (Sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus (2) ha devastato l'Italia. Le Marche sono le otto ita-

liane regione in termini di tasso di malattia¹. Sono stati segnalati diversi casi di malattia da coronavirus 19 (COVID 19) in riceventi di trapianto di fegato (LTR), ma non ci sono dati sulla prevalenza della malattia nell'intera popolazione di LTR. Abbiamo studiato lo stato clinico di tutti attualmente in vita LTR trapiantati ad Ancona, un unico centro con sede in una zona ad alta incidenza, tra il 1 gennaio 2005 e marzo 31, 2020 (Tabella 1). A partire da un colloquio telefonico, noi aggiornamo lo stato clinico concentrando sui sintomi legati a COVID19 e ulteriormente valutati. Tra i 343 LTR, 3 hanno sofferto di SARS-CoV-2 infezione confermata da tampone nasofaringeo e 36 erano classificati come "casi sospetti" per i sintomi del COVID 19 con tampone negativo, secondo le linee guida dell'Organizzazione

Caratteristiche basali	Totale n=340
Età (anni)	55.0 (18-70)
Distanza dal Trapianto di fegato (mesi)	70 (1-177)
Sesso (M) %	257 (75.5)
Body Mass Index	26.22 (16.2-56.1)
Indicazione al primo trapianto di fegato (%)	
Cirrosi virale	176 (51.7)
Cirrosi esotossica	80 (23.5)
Steatoepatite non alcolica	15 (4.4)
Autoimmune	25 (7.3)
Altro	44 (12.9)
Comorbidities (%)	
Diabete	99 (29.1)
Ipertensione arteriosa	157 (46.1)
Ipercolesterolemia	57 (16.7)
Ipertrigliceridemia	89 (26.1)
Carcinoma epatocellulare (%)	125 (36.7)
HBV + (%)	60 (17.6)
HCV + (%)	137 (40.2)
Follow-up	
Tipo di immunosoppressione (%)	
Tacrolimus (TAC)	282 (82.9)
Everolimus (EVE)	192 (56.4)
Micofenolato (MMF)	53 (15.5)

Tabella 1 - Caratteristiche basali dei riceventi di trapianto di fegato che hanno partecipato all'indagine clinica, eseguita tra il 15 aprile e il 20 aprile 2020. Continua nella pagina seguente

Steroidi	16 (4.7)
Ciclosporina (CsA)	10 (2.9)
Combinazione	198 (58.2)
TAC+ EVE‡	146 (42.9)
TAC+MMF§	31 (9.1)
EVE‡+MMF§	18 (5.2)
CsA¶ +MMF§	3 (0.8)
Tacrolimus (mg given)	2.0 (1.0- 12.0)
Everolimus (mg given)	2.0 (1.0- 6.0)
Globuli Bianchi (x 10 ³ u/L)	5.44 (1.57- 13.3)
Neutrofili (x 10 ³ u/L)	3.12 (1.0- 11.0)
Limfociti (x 10 ³ u/L)	1.48 (0.1- 4.0)
Emoglobina (g/dl)	13.20 (9.0- 18.0)
AST# (u/L)	20 (6- 280)
ALT φ (u/L)	22 (4- 202)
GGTπ (u/L)	26 (6- 709)
Colesterolo (mg/dl)	177 (48- 340)
Trigliceridi (mg/dl)	132 (41- 601)
Ultimo livello di Tacrolimus (ng/mL)	4.6 (0.1- 14.0)
Ultimo livello di Everolimus (ng/mL)	3.86 (0.1- 11.0)
Ultimo livello di Ciclosporina (ng/mL)	75 (45- 112)
Sintomi Maggiori (%)	
Febbre (>37.5 °C)	33 (9.7)
Tosse	24 (7)
Entrambi	19 (5.6)
Sintomi Minori (%)	
Astenia	15 (4.4)
Mal di gola	12 (3.5)
Mal di testa	16 (4.7)
Dolori muscolari	17 (5)
Rinorrea	18 (5.2)
Durata dei sintomi (giorni)	2 (1-14)

Continua Tabella 1 - Caratteristiche basali dei riceventi di trapianto di fegato che hanno partecipato all'indagine clinica, eseguita tra il 15 aprile e il 20 aprile 2020

Mondiale della Sanità². Solo un paziente ha sofferto di una grave infezione. Un maschio di 60 anni, trapianto di fegato 7 anni precoce per una cirrosi correlata all'HCV, senza comorbilità, Indice di massa corporea 25 e immunodepressi con Tacrolimus (TAC) in monoterapia (livello ematico: 4,5 ng/mL). Quaranta giorni prima, il paziente aveva avuto febbre, tosse secca e diarrea, che è durata circa 10 giorni ed è stata trattata con il solo paracetamolo. A causa dello sviluppo della

difficoltà in respirazione, era stato trasferito in un ospedale periferico dove i reperti radiologici di grave interstiziale bilaterale polmonite sono stati rilevati alla radiografia del torace. Al momento del ricovero, gli esami ematochimici erano i seguenti: aspartato aminotransferasi 84 U/dl, alanina aminotransferasi 30 IU/dl, bilirubina 1,4 mg/dL, gamma-glutamyl transpeptidasi 262 UI/L, creatinina 1,16 mg/dL. Il paziente è morto lo stesso giorno, presto dopo il ricovero in

Terapia Intensiva. Confermati gli altri due pazienti con tampone positivo COVID 19 ha manifestato una malattia lieve con un singolo episodio di febbre e tosse per una settimana. L'immunosoppressore regime era una combinazione di TAC con micofenolato o Everolimus. Entrambi i pazienti avevano una normale funzionalità epatica e sono stati trattati con Idrossiciclorochina. Su 26 di questi 36 (72,2%) "casi sospetti", abbiamo eseguito test sierologici per rilevare gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 e non è stata rilevata alcuna positività per IgM e/o IgG. A livello globale, nella nostra popolazione di LTR, tasso di SARS-CoV-2 infezione e mortalità erano rispettivamente dello 0,87 e dello 0,29% contro lo 0,44% e lo 0,06% della popolazione generale nelle Marche regione [1]. Durante l'epidemia di COVID 19, solo altri tre italiani i centri di trapianto di fegato hanno riportato la loro esperienza: Bergamo, Istituto Tumori Milano e Ospedale Maggiore Ca' Granda Policlinico Milano. D'Antiga et al. segnalato 200 LTR con 3 pazienti testati positivi per SARS-CoV-2, nessuno ha sviluppato a malattia polmonare clinica³. Bhoori et al. segnalati tre decessi tra 111 adulti sopravvissuti a trapianto di fegato a lungo termine (trapiantati più di 10 anni fa) a seguito di gravi COVID-19 mentre 3 su 40 sono stati recentemente trapiantati (cioè, all'interno del ultimi 2 anni) pazienti che sono stati trovati positivi alla SARS-CoV-2 sperimentato un decorso tranquillo della malattia⁴. Donato et al. ha riportato un'incidenza di infezione confermata da COVID-19 dell'1,25% nella popolazione di LTR di un centro trapianti di Milano di cui nessuno ha sviluppato una malattia così grave richiedere una ventilazione invasiva⁵.

Durante l'epidemia di COVID-19, nelle Marche il tasso di infezione di SARS-Cov-2 è stato dello 0,44% [1], simile a quello osservato nella nostra popolazione LTRs. Una possibile spiegazione di questo lieve impatto di COVID-19 sugli LTR è l'età media relativamente bassa

(55 anni) e la bassa esposizione agli agenti immunosoppressori nel contesto della moderna minimizzazione protocolli. Autoisolamento spontaneo o indotto da il lockdown, imposto dal governo italiano nel fase precoce dell'epidemia, può aver anche aiutato a limitare la diffusione dell'infezione. Considerando che la letteratura disponibile è stata principalmente focalizzata sulla descrizione di quei casi che hanno avuto un esito negativo o a malattia grave, il maggior punto di forza del presente relazione è che un'indagine approfondita sullo stato di salute di tutti gli LTR sono stati effettuati e questo riduce al minimo la possibilità di sottovalutazione dell'impatto effettivo di SARS-COV-2 infezione in questa particolare popolazione. Riconosciamo che questa serie di LTR ha alcune limitazioni, come la piccola dimensione del campione e la necessità di ulteriori studi per ottenere risultati e conclusioni solidi. Tuttavia, secondo la nostra osservazione, suggeriamo che per il fegato trapiantati, il rischio di contrarre SARS-CoV-2 infezione e, in particolare, di sviluppare COVID-19 non è straordinariamente alto come si sarebbe potuto ipotizzare.

BIBLIOGRAFIA

1. Superior Institute of Health web site. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_16-aprile-2020.pdf. Accessed 28 July 2020
2. World Health Organization Web site. [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-n-cov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-n-cov)). Accessed 27 Apr 2020
3. D'Antiga L (2020) Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. <https://doi.org/10.1002/lt.25756>
4. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V (2020) COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30116-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30116-3)
5. Donato MF, Invernizzi F, Lampertico P, Rossi G (2020) health status of liver transplanted patients during the coronavirus outbreak in Italy: a large single center experience from Milan. *Clin Gastroenterol Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.041>

Il Covid 19 nel paziente ematologico

Complicanze, immunità e stratificazione del rischio

Attilio Olivieri

L'incidenza di infezioni gravi e la mortalità per COVID-19 sono più elevate nei pazienti affetti da malattie onco-ematologiche o sottoposti a trapianto di cellule staminali rispetto alla restante popolazione generale. Gli studi clinici riportano una letalità compresa tra il 12 al 40% in pazienti con emopatie maligne e circa del 20% dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche. La mortalità nei pazienti onco-ematologici con COVID-19 è circa 2 volte superiore rispetto alla popolazione con pari caratteristiche demografiche, 4 volte superiore dopo i 70 anni. In base ai dati di uno studio multicentrico italiano condotto durante la prima fase pandemica la probabilità di mortalità a breve termine nei pazienti con malattie onco-ematologiche e infezione da SARS CoV-2 è 41 volte superiore rispetto alla stessa popolazione senza infezione da SARS CoV-2. La mortalità è particolarmente elevata nei soggetti anziani e con malattia ematologica non controllata.

Nella nostra Istituzione l'impatto della Pandemia da COVID19 si è fatto sentire soprattutto in maniera indiretta. Infatti, a fronte del bassissimo numero di pazienti ematologici colpiti dall'infezione (grazie alle misure generali di precauzione e ad uno specifico protocollo di triage telefonico e clinico-infermieristico messo in atto presso la SOD di Ematologia di Ancona), purtroppo si è assistito ad un prolungamento dei tempi di attesa per i ricoveri, dovuto alla riduzione dei posti letto; infatti, la necessità di fornire medici ed infermieri ai nuovi reparti COVID19, anche da parte della nostra SOD, ha comportato inevitabilmente la contrazione della disponibilità di ricovero per

pazienti ematologici. Nonostante ciò l'attività clinica (in termini di prestazioni erogate: chemioterapie per leucemie e trapianti) dell'anno 2020 si è mantenuta a livelli paragonabili a quella del 2019.

Le indicazioni alla pratica vaccinale nei pazienti con malattie ematologiche e sottoposti a trapianto di cellule staminali sono ben definite. Tali raccomandazioni derivano dai risultati di varie esperienze nelle quali viene riportata una variabile efficacia dei vaccini (in particolare antinfluenzale e antipneumococcico) nella popolazione onco-ematologica: bassa (anche inferiore al 20%) dopo chemioterapia, molto bassa (inferiore al 10% dopo trattamento con anticorpi anti CD20), ma significativa, in alcuni casi poco inferiore alla popolazione non ematologica, in molte altre condizioni. Nei pazienti vaccinati prima dell'inizio di un trattamento per la malattia ematologica la risposta vaccinale è generalmente normale. Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche le vaccinazioni sono consigliate a partire dal III-VI mese dal trapianto con dettagli relativi ai singoli vaccini ed anche per il trapianto autologo vengono poste specifiche indicazioni a richiami vaccinali post trapianto.

Considerando la comprovata elevata letalità da COVID-19 nei pazienti immunocompromessi, soprattutto con patologie onco-ematologiche, e la scarsa evidenza di presupposti biologici che facciano ipotizzare concreti effetti collaterali più rilevanti rispetto alla popolazione generale, si può sostenere per molti pazienti ematologici la appropriatezza della vaccinazione contro COVID-19 sulla base di un presunto alto rapporto beneficio/rischio.

A partire dal gennaio 2021 è iniziata la campagna vaccinale che ha immediatamente coinvolto, prima il personale sanitario e successivamente, tutti i pazienti ematologici afferenti alla SOD. Non appena si sono rese disponibili le dosi necessarie di vaccino, si è proceduto a

convocare in tempi record (meno di una settimana) gli oltre 400 pazienti ematologici fragili ad altissimo rischio e già alla fine di aprile erano quasi 900 i pazienti ematologici che hanno ricevuto la prima dose di vaccino presso l'Azienda Ospedali Riuniti, tutti accuratamente selezionati e convocati dal personale sanitario della nostra SOD.

La complicità non infettiva principale nei pazienti COVID è rappresentata dal tromboembolismo venoso che incide dal 3 al 40% dei casi. I pazienti ematologici (neoplastici e non) hanno un rischio due volte superiore dei pazienti non ematologici di sviluppare complicanze tromboemboliche venose.

L'uso dei vaccini con vettori virali non replicanti (attualmente disponibile in Italia il vaccino AstraZeneca -Vaxzevria e disponibile a breve il vaccino Johnson & Johnson Janssen) è al momento in corso di attenta valutazione da parte degli enti regolatori internazionali anche alla luce del riscontro di un'associazione tra il vaccino AstraZeneca - Vaxzevria e casi molto rari di tromboembolismi anche gravi (0.0004%, fonte Agenzia Europea del Farmaco), in sedi inusuali come la trombosi venosa dei seni cerebrali, la trombosi splancnica e arteriosa, associati a trombocitopenia. La maggior parte dei casi è stata segnalata in soggetti di età inferiore ai 60 anni e prevalentemente nelle donne; tali eventi sono stati osservati per lo più entro 14 giorni dalla somministrazione della prima dose di vaccino e al momento non esistono dati sul rischio correlato alla seconda dose in quanto ad oggi essa è stata somministrata solo ad un numero limitato di soggetti. Nella nostra esperienza vaccinale su ormai quasi 1000 pazienti ematologici, non sono stati riportati eventi tromboembolici gravi e neppure minori. Non esistono controindicazioni specifiche all'effettuazione dei vaccini contro SARS CoV-2 in

soggetti con trombofilia, pregressa trombosi, e nelle donne che assumono estrogeni o portatrici di sistemi a rilascio vaginale. Non esistono indicazioni alla profilassi antitrombotica prima o dopo l'effettuazione del vaccino. Non vi è necessità di modificare la terapia anticoagulante/antiaggregante nel periodo perivaccinale se già assunta dal paziente per pregresse o concomitanti patologie. Non sono indicati esami della coagulazione nel periodo perivaccinale in pazienti asintomatici o soggetti non affetti da disturbi coagulativi.

Attualmente la vaccinazione anti COVID-19 è raccomandata per i pazienti con malattie del sangue oncologiche, non oncologiche e per i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche o altra terapia cellulare (es. CAR-T cells). Nei pazienti con emopatia oncologica si consiglia la vaccinazione preferibilmente all'esordio della malattia con ciclo vaccinale da completare, se possibile, almeno 2 settimane prima dell'inizio di una qualsiasi terapia immunosoppressiva o citoriduttiva. Tuttavia, la vaccinazione per SARS CoV-2 non può rappresentare motivo per ritardare l'inizio della terapia nei casi di emopatia aggressiva che richieda trattamento urgente. Il rinvio della vaccinazione a 6 mesi dopo la sospensione di tali terapie potrebbe offrire una maggiore efficacia vaccinale ed è da considerare laddove i dati epidemiologici locali o regionali indicano una bassa diffusione e circolazione del virus. Invece, in situazioni di elevata diffusione del virus SARS CoV-2, considerando che anche una minima risposta vaccinale potrebbe comunque determinare una minore gravità della malattia virale pur non prevenendo l'infezione, il bilancio beneficio/rischio è valutato come positivo anche per i pazienti nelle suddette condizioni.

Considerando che l'entità della risposta alla vaccinazione non è prevedibile nel paziente immu-

nocompromesso, sarebbe auspicabile, ove possibile, controllare nei pazienti vaccinati la risposta anticorpale anti-spike anche se la documentazione di una buona risposta anticorpale non esime dal rispetto delle regole igieniche e di distanziamento sociale finalizzate alla prevenzione del contatto con SARS CoV-2. Sulla base di questi presupposti il nostro gruppo ha lanciato uno studio prospettico per valutare l'entità della risposta immunitaria al vaccino anti-COVID 19 nei pazienti fragili sottoposti al trapianto di cellule staminali emopoietiche. I risultati preliminari sono stati sottoposti alla prestigiosa rivista *Haematologica* e saranno riportati al prossimo congresso della Società Italiana di Ematologia.

BIBLIOGRAFIA prodotta dalla Clinica di Ematologia in ambito COVID19

- Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L,.... Olivieri A..... et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multi-centre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2020 Oct;7(10):e737-e745.
- Severe COVID-19 in a patient with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplant successfully treated with ruxolitinib. Saraceni F, Scortechini I, Mancini G, Mariani M, Federici I, Gaetani M, Barbatelli P, Minnucci ML, Bagnarelli P, Olivieri A. *Transpl Infect Dis.* 2021 Feb;23(1):e13401. doi: 10.1111/tid.13401. Epub 2020 Jul 14.
- SARS-CoV-2 in Myelodysplastic Syndromes: A Snapshot From Early Italian Experience.
- Mossuto S, Attardi E, Alesiani F, Angelucci E, Balleari E, Bernardi M, Binotto G, Bosi C, Calvisi A, Capodanno I, Carbone A, Castelli A, Cerrano M, Ciancia R, Cilloni D, Clavio M, Clissa C, Crisà E, Crugnola M, Della Porta MG, Di Renzo N, Di Veroli A, Fattizzo R, Fava C, Fenu S, Ferrara IL, Fianchi L, Fili C, Finelli C, Gai V, Frattini F, Gaidano V, Guaragna G, Gumenyuk S, Latagliata R, Mancini S, Messa E, Molteni A, Musto P, Niscola P, Oliva E, Palumbo GA, Pelizzari A, Pilo F, Poloni A, Riva M, Rivellini F, Sarlo C, Sciumé M, Secchi R, Selleri C, Tafuri A, Santini V. *Hemasphere.* 2020 Sep 23;4(5).
- Response to single dose of BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Saraceni F, Fiorentini A, Morè S, Guerzoni S, Puglisi B, Corvaro B, Cauci S, Menzo S, Butini L, Costantini A, Viola N, Lotito AF, Colaneri FR, Scortechini I, Mancini G, Dubbini MV, Federici I, Poloni A, Kordasti S, Offidani M, Olivieri A. *Haematologica J.*; submitted

Efficacia contro la trasmissione del coronavirus di dispositivi di protezione individuali e spray di raffreddamento con perossido d'idrogeno durante le procedure odontoiatriche

Giovanna Orsini

Nel corso dell'ultimo anno, sia a livello nazionale che internazionale, sono state formulate tante diverse raccomandazioni e linee guida per le misure di protezione che gli odontoiatri devono adottare nelle molteplici situazioni cliniche che affrontano quotidianamente. Tuttavia, mancando un'analisi su quanto effettivamente i diversi dispositivi di protezione riducano la quantità di virus trasmesso, non è facile comprendere quanto queste misure siano realmente efficaci e quali siano quelle essenziali. Vi è stata quindi una chiara urgenza di svolgere una valutazione, specifica e comparativa, sull'efficacia delle più comuni misure di protezione adottate in ambito odontoiatrico. Grazie al supporto di ANDI (Associazione Nazionale Dentisti Italiani) e SISOPD (Società Italiana di Stomatologia Odontoiatria e Protesi Dentaria), che hanno fermamente creduto nel valore della ricerca su questo tema, ho avuto l'opportunità di collaborare ad uno studio condotto principalmente da un team di ricercatori delle Università di Milano e Ferrara che, per la prima volta al mondo, ha stimato la carica virale di un coronavirus umano all'interno della bocca e sulla fronte di un dentista, durante una procedura odontoiatrica con generazione di aerosol.

I risultati dello studio, pubblicati

su tre riviste internazionali di prestigio, hanno quantificato il rischio di trasmissione di coronavirus umano in ambito odontoiatrico, quando si utilizzano diversi dispositivi di protezione individuale (DPI quali mascherine chirurgiche, FFP2, FFP3, visiera facciale) e spray di raffreddamento all'interno di manipoli dentali, con o senza aggiunta di perossido d'idrogeno (H₂O₂) a bassa concentrazione (0.5%).

In sintesi, relativamente alla metodologia dello studio, per simulare una situazione clinica tra paziente ed odontoiatra, sono stati posti due manichini in una camera sterile pressurizzata, ad una distanza di 25 cm (figura 1). Nel manichino-paziente, provvisto di denti in resina, è stata posta saliva artificiale, contenente la concentrazione stimata in soggetti infetti asintomatici di coronavirus umano 229E. Sono state simulate procedure odontoiatriche con generazione di aerosol, per 1 minuto (usando 1 ml di saliva; la produzione media umana), utilizzando un manipolo ad alta velocità (turbina ad aria), dotato di raffreddamento con o senza una soluzione allo 0.5% di H₂O₂, con aspirazione convenzionale o aspirazione chirurgica, nelle seguenti condizioni:

1. Mascherina chirurgica (a 3 strati), aspirazione convenzionale, spray con sola acqua (H₂O).
2. Mascherina chirurgica, aspirazione chirurgica, spray con sola H₂O.
3. FFP2, aspirazione chirurgica, spray con sola H₂O.
4. FFP3, aspirazione chirurgica, spray con sola H₂O.
5. Mascherina chirurgica + visiera facciale (shield), aspirazione chirurgica, spray con sola H₂O.
6. FFP2 + shield, aspirazione chirurgica, spray con sola H₂O.
7. Mascherina chirurgica, aspirazione convenzionale, spray con aggiunta di H₂O₂ per 30 sec.
8. Mascherina chirurgica, aspirazione convenzionale, spray con aggiunta di H₂O₂ per 60 sec.

Durante l'espletamento delle procedure odontoiatriche, la carica vi-

rale sul manichino-dentista è stata valutata tramite RT-PCR in tempo reale sulla superficie esterna delle mascherine/respiratori, sugli shield, sulla fronte e all'interno della bocca (4 piastre in ogni sito).



Come era ragionevole attendersi, la carica virale più elevata è stata rilevata proprio sulle superfici esterne di maschere e respiratori, con spray convenzionale e senza shield. Questo risultato conferma che, se non viene usato lo shield, è basilare smaltire le mascherine/respiratori dopo ogni paziente.

Quando il manichino-operatore indossava lo shield, il virus veniva rilevato sulla fronte dell'operatore, mentre la carica virale sulla superficie delle mascherine scendeva al di sotto del limite rilevabile. Tale risultato, da un lato, dimostra l'efficacia protettiva dello shield, dall'altro lato sottolinea l'importanza di una protezione per la fronte dell'operatore, e di una procedura di disinfezione dello shield dopo ogni paziente.

All'interno della bocca dell'operatore, invece, la carica virale è rimasta sotto al limite di rilevamento, con o senza shield, indossando sia le sole mascherine chirurgiche, sia FFP2 e FFP3. Questo dato, inatteso, dovrà certamente essere confermato da analisi dopo procedure operative più prolungate (che non è stato possibile svolgere a causa delle quantità enormi di virus necessarie), pur segnalando, tuttavia, l'assenza di un vantaggio significativo con l'utilizzo di respiratori FFP2 o FFP3, rispetto alle mascherine chirurgiche.

Un altro risultato importante è stato fornito dalle valutazioni delle simulazioni con l'impiego degli spray di raffreddamento: quando è stato utilizzato lo spray addizionale di acqua ossigenata, la carica

virale è rimasta al di sotto del limite rilevabile con qualsiasi dispositivo di protezione ed in qualunque sito (fronte, bocca, e anche superficie delle maschere). Infine, l'uso dell'aspirazione chirurgica non ha modificato in modo significativo la carica virale in nessuna procedura. In definitiva, considerato che le rilevazioni hanno mostrato risultati coerenti, ripetuti e omogenei, e premettendo gli inevitabili limiti connessi alla trasferibilità clinica, in relazione soprattutto alla variabilità della distanza tra gli operatori e della durata degli interventi, i risultati confermano il rischio di trasmissione di coronavirus umano dovuto ad aerosol, per quanto la carica virale non sia elevatissima, e ribadiscono l'importanza di utilizzare dispositivi di protezione, visiere facciali e coperture della fronte, che devono essere smaltiti o disinfettati dopo ogni paziente. Dato essenziale da ritenere è che la quantità di virus che si trasmette all'odontoiatra scende al di sotto del limite rilevabile con la combinazione di mascherina chirurgica più shield, dispositivi che sono quindi in grado di garantire un livello di protezione molto elevato, riducendo drasticamente il rischio di contagio.

Articoli scientifici di riferimento

1. Ionescu AC, Brambilla E, Manzoli L, Orsini G, Gentili V, Rizzo R. Efficacy of personal protective equipment and H2O2-based spray against coronavirus in dental setting. *Oral Diseases* 2020, DOI: 10.1111/odi.13736.
2. Ionescu AC, Brambilla E, Manzoli L, Orsini G, Gentili V, Rizzo R. Aerosols modification with H2O2 reduces airborne contamination by dental handpieces. *Journal of Oral Microbiology* 2021, DOI: 10.1080/20002297.2021.1881361
3. Ionescu AC, Brambilla E, Manzoli L, Orsini G, Gentili V, Rizzo R. Efficacy of personal protective equipment against coronavirus transmission by dental handpieces. *The Journal of the American Dental Association* 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.03.007>

Lo screening del covid-19 con cani da rilevamento

C19-Screendog muove i primi passi

Maria Rita Rippo

“L'amore per un cane dona grande forza all'uomo”.

Seneca

A febbraio di quest'anno la Dott.ssa Stefania Liberati, tutor del corso di laurea di infermieristica con sede a Macerata, è stata contattata da un gruppo di cinofili esperti che già operano a livello nazionale in campo sanitario per l'allerta diabete e con la protezione civile (Progetto Serena Onlus e Cluana Dog) per una collaborazione scientifica che vedeva coinvolti anche l'ASSL di Sassari, l'area vasta 3 dell'Asur Marche e la Scuola di Veterinaria dell'Università di Camerino e che aveva come obiettivo la formazione di cani da allerta Covid. Come Presidente di quel corso, ma soprattutto come ricercatore della nostra Facoltà, sono stata coinvolta in questa avventura in qualità di promotore/coordinatore e per la stesura del progetto da sottoporre al parere del nostro Comitato Etico Regionale. Confesso un certo scetticismo iniziale, svanito dopo qualche giorno di studio approfondito e appassionante.

Convinta che i cani da rilevamento hanno tutte le potenzialità per rappresentare un'ottima alternativa ai test che vengono utilizzati per gli screening di comunità vorrei rispondere a due semplicissime domande che mi vengono poste anche dai colleghi: cosa sentono i cani e perché il loro utilizzo rappresenterebbe un grande vantaggio?

L'odore del nostro corpo deriva dalla combinazione di centinaia di sostanze volatili (VOC) che nel complesso costituiscono il volatiloma. I campioni biologici più ricchi in VOC sono l'espirato, il sudore,

l'urina, il sangue, le feci e le secrezioni vaginali. In molte patologie umane, tra cui quelle da agenti eziologici di natura microbiologica, i tumori, le malattie metaboliche, anche ereditarie, si osserva un cambiamento del volatiloma con produzione specifica di alcuni VOC¹. I VOC sono identificabili e quantificabili con la gas-cromatografia e la spettrofotometria di massa, tuttavia anche l'olfatto è in grado di identificarne alcuni tanto che sin dall'antichità i medici hanno usato questo senso per diagnosticare alcune malattie². Come noto a tutti, tuttavia, l'olfatto dei cani è molto più sensibile di quello umano tanto da avere un limite inferiore di rilevamento dei VOC a concentrazioni di una parte per trilione (ppt), limite che è di tre ordini di grandezza più sensibile rispetto agli strumenti oggi disponibili. I VOC sono emessi in concentrazioni corrispondenti a parti per bilione/trilione (ppb/ppt) nell'alito e parti per milione (ppm)/ppb nel sangue e nelle urine, quindi a concentrazioni che rientrano nel range delle capacità di un cane da rilevamento³.

Grazie alla grande sensibilità del loro sistema olfattivo e alla loro predisposizione all'addestramento (imprinting), i cani sono stati perciò utilizzati per decenni nella ricerca di particolari sostanze odorose come droghe, armi, esplosivi, persone in vita e cadaveri o altre tracce biologiche.

I cani, oltre ad essere straordinariamente sensibili, riescono ad esaminare efficientemente centinaia di campioni in aree estese, possono sentire la traccia odorosa direttamente dalla sua fonte e sono capaci di muoversi verso di essa. Inoltre, non è da non trascurare il fatto che, a differenza dei metodi di screening tradizionali, il rilevamento del cane è un test economico, rapidissimo, non invasivo e non fastidioso. Non vi sono finora strumenti conosciuti che hanno tutte queste caratteristiche indispensabili in condizioni emergenziali e ambientali difficili e/o quando le risorse sono limitate⁴.

In questa, come in tutte le pandemie, sistemi di identificazione mobili real time sono assolutamente necessari per identificare quante più persone positive nel minor tempo possibile.

Quale sistema migliore di un cane? In uno studio pilota del 2016, è stato suggerito che con l'imprinting i cani possono distinguere tra cellule infettate e non con sensibilità e specificità molto elevate, suggerendo il loro utilizzo come "tecnologia real time" di rilevamento di virus⁵. Due recentissimi studi hanno dimostrato che i cani sono in grado di identificare soggetti positivi al Sars-Cov2: nel primo studio i cani da rilevamento sono stati "imprintati" con campioni di saliva o secrezioni tracheobronchiali, nel secondo con il sudore ascellare, prelevati da pazienti ricoverati per Covid-19 positivi o negativi per altre patologie. Le percentuali di successo dei cani nel trovare il campione positivo tra quelli negativi può variare dall'83% al 100% a seconda del cane⁶⁻⁷. I dati sul sudore sono molto incoraggianti per lo screening di comunità: i cani, una volta sottoposti ad imprinting, potrebbero rilevare la presenza del virus senza necessità di prelievo ed è importante notare che lo stesso sudore, analizzato mediante analisi molecolare (RT-PCR), non contiene tracce di Sars-Cov2, e non rappresenterebbe dunque un vettore di trasmissione⁸. Bisogna tuttavia tener presente che non tutti i VOC emessi dall'organismo sono frutto del metabolismo del corpo umano: fattori modificabili quali cibi, bevande, medicazioni, farmaci, prodotti assorbiti tramite la pelle o tramite il respiro, come nel caso del fumo di sigaretta, possono variare la composizione del volatiloma; mentre altri fattori non modificabili (sesso ed età) possono variarne la concentrazione, pertanto nelle fasi di reclutamento è bene tener presenti queste variabili⁹.

Un editoriale pubblicato su Nature a novembre 2020 ha puntualizzato l'importanza della validazione di questi dati e protocolli per poter identificare soggetti positivi in luoghi pubblici o affollati o in paesi poveri. Sono attualmente in atto esperimenti negli aeroporti degli Emirati Arabi, della Finlandia e del Libano. In Libano tra 1680 passeggeri testati sono stati individuati 158 casi COVID, confermati poi dal test molecolare (PCR). Il dato ha una valenza importantissima considerando che i cani hanno identificato correttamente tutti i casi negativi con un'accuratezza del 100% e identificato correttamente il 92% dei casi positivi¹⁰.

Dunque, tornando a noi, mentre preparavamo il nostro protocollo di studio per sottoporlo a valutazione al telegiornale annunciavano che anche al Campus biomedico di Roma e al Sacco di Milano erano stati avviati studi simili. Ecco, con questi dati alla mano e un po' di sana competizione è cominciata la nostra avventura.

Il comitato etico ha appena dato parere favorevole, quindi potremo avviare a breve la prima e la seconda fase dello studio che prevedono la raccolta di campioni di sudore nel percorso prima diagnosi di covid-19 (drive-in e abitazioni) e l'imprinting dei cani. Nella terza fase gli stessi cani verranno condotti al guinzaglio dai loro educatori presso i drive-in per la validazione dell'imprinting (i cani al guinzaglio e con la museruola odoreranno un numero statisticamente significativo di soggetti che si sottoporranno al prelievo naso-faringeo per l'analisi molecolare) e infine la nostra Facoltà prima e le altre dell'Ateneo dopo, verranno utilizzate come modello di comunità (università, scuole) per la validazione del test. In tutte le fasi il benessere del cane verrà valutato dai veterinari di Unicam.

Chissà se i cani salveranno il mondo... Spero di potervi dare tra qualche mese la buona notizia....

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Shirasu M, Touhara K. The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder. 2011, J Biochem 150:257-266. doi: 10.1093/jb/mvr090.
2. Adams, F. ed. 1994. Hippocratic Writings: Aphorism 4, 5. Web Atomics, New York.
3. Walker DB, Walker JC, Cavnar PJ, Taylor TL, Pickel DH, Hall SB, et al. Naturalistic quantification of canine olfactory sensitivity. 2006, Appl Anim Behav Sci 97:241-54. doi:10.1016/j.applanim.2005.07.009.
4. Angle C, Waggoner LP, Ferrando A, Haney P, Passler T. Canine Detection of the Volatilome: A Review of Implications for Pathogen and Disease Detection. 2016a, Front Vet Sci. 3:47. doi: 10.3389/fvets.2016.00047.
5. Angle TC, Passler T, Waggoner PL, Fischer TD, Rogers B, Galik PK, Maxwell HS. Real-Time Detection of a Virus Using Detection Dogs. 2016b, Front Vet Sci. 2:79. doi: 10.3389/fvets.2015.00079.
6. Jendryn P, Schulz C, Twele F, Meller S, von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus ADME, Ebbers J, Pilchová V, Pink I, Welte T, Manns MP, Fathi A, Ernst C, Addo MM, Schalke E, Volk HA. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients - a pilot study. BMC Infect Dis. 2020 Jul 23;20(1):536. doi: 10.1186/s12879-020-05281-3. PMID: 32703188; PMCID: PMC7376324.
7. Grandjean D, Sarkis R, Lecoq-Julien C, Benard A, Roger V, Levesque E, Bernes-Luciani E, Maestracci B, Morvan P, Gully E, Berceau-Falancourt D, Hafstater P, Herin G, Cabrera J, Muzzin Q, Gallet C, Bacqué H, Broc JM, Thomas L, Lichaa A, Moujaes G, Saliba M, Kuhn A, Galey M, Berthail B, Lapeyre L, Capelli A, Renault S, Bachir K, Kovinger A, Comas E, Stainmesse A, Etienne E, Voeltzel S, Mansouri S, Berceau-Falancourt M, Dami A, Charlet L, Ruau E, Issa M, Grenet C, Billy C, Tourtier JP, Desquilbet L. Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study. PLoS One. 2020 Dec 10;15(12):e0243122. doi: 10.1371/journal.pone.0243122. PMID: 33301539; PMCID: PMC7728218.
8. Arslan, B., Bercin, S., Aydogan, S. et al. SARS-CoV-2 is not found in the sweat of COVID-19 positive patients. Ir J Med Sci (2021). <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02537-y>
9. Pleil JD, Stiegel MA, Risby TH. Clinical breath analysis: discriminating between human endogenous compounds and exogenous (environmental) chemical confounders. J Breath Res. 2013 Mar;7(1):017107. doi: 10.1088/1752-7155/7/1/017107. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23445880.
10. Else H. Can dogs smell COVID? Here's what the science says. Nature. 2020 Nov;587(7835):530-531. doi: 10.1038/d41586-020-03149-9. PMID: 33230277.

Ruolo della tomografia computerizzata nello studio dell'infezione polmonare da COVID-19

Fausto Salaffi, Marina Carotti, Marika Tardella, Alessandra Borgheresi, Andrea Agostini, Davide Minorati, Daniela Marotto, Marco Di Carlo, Massimo Galli, Andrea Giovagnoni, Piercarlo Sarzi-Puttini

Introduzione

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (TCAR) del torace rappresenta la metodica di imaging più sensibile, anche in fase precoce di malattia e gioca un ruolo

fondamentale nel management del paziente con infezione da Coronavirus 2019 (COVID-19), non solo nella diagnosi e nella evidenziazione dell'estensione delle lesioni, ma anche nella valutazione prognostica della malattia e delle eventuali complicanze. La TCAR rappresenta la metodica di imaging più sensibile per COVID-19, è più sensibile dell'esame radiografico convenzionale ed ha dimostrato una sensibilità significativamente più alta rispetto ai test molecolari per la ricerca degli acidi nucleici virali (RT-PCR) (98 vs 71%). Tuttavia, a fronte di una elevata sensibilità, la TCAR ha dimostrato una bassa specificità, con valori riportati in letteratura dal 25% al 53%, pertanto la diagnosi di COVID-19 deve essere sempre confermata dall'RT-PCR anche in presenza di quadri TCAR altamente suggestivi per COVID-19. Sebbene alcuni reperti evidenziables alla TCAR, quali le aree di consolidazione parenchimale, le opacità lineari, il "crazy paving" e l'ispessimento delle pareti bronchiali, elevati pun-

teggi alla valutazione quantitativa dei rilievi radiologici e la presenza di manifestazioni extra-polmonari, siano più caratteristici dei pazienti con COVID-19 in fase critica/elevata gravità, in letteratura ci sono ancora limitate informazioni riguardo il valore della valutazione quantitativa dei reperti TCAR in termini di evoluzione sfavorevole e di progressione della malattia. Al momento attuale sono stati applicati diversi sistemi di scoring per la quantificazione dei reperti TCAR in corso di COVID-19. Considerando la stretta relazione tra l'entità del coinvolgimento polmonare e il rischio di morte, l'identificazione precoce dei pazienti che potrebbero sviluppare una malattia grave/critica potrebbe consentire di intraprendere un trattamento appropriato già nelle fasi precoci della malattia. L'individuazione di un cut-off point del punteggio di severità dell'impegno polmonare in TCAR può essere considerato un potenziale indicatore prognostico di esito grave/critico della malattia.

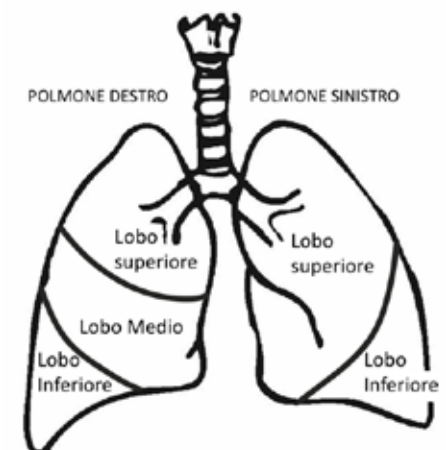
PUNTEGGIO DI SEVERITA' IN HRCT	
<p><u>PUNTEGGI PER ESTENSIONE:</u></p> <p>0: nessun coinvolgimento 1: interessamento del 1-24% 2: interessamento del 25-49% % 3: interessamento del 50%-74% 4: interessamento del ≥75%</p> <p><i>Con questo metodo ciascun polmone viene valutato a tre livelli: superiore (sopra la carena), medio (sotto la carena e sopra la vena polmonare inferiore), e inferiore (sotto la vena polmonare inferiore). Il polmone destro e sinistro sono valutati separatamente, poi i valori ottenuti vengono sommati per ottenere il valore finale per ciascun livello.</i></p> <p><u>PUNTEGGI PER NATURA DELLE LESIONI:</u></p> <p>1: Parenchima polmonare normale 2: Almeno 75% di opacità a vetro smerigliato/crazy-paving 3: Associazione di opacità a vetro smerigliato/crazy-paving e aree di consolidazione; a condizione che ciascuno di essi non presenti un coinvolgimento maggiore del 75% 4: Almeno il 75% di consolidazione</p> <p><i>Con questo metodo ciascun polmone viene valutato a tre livelli: superiore (sopra la carena), medio (sotto la carena e sopra la vena polmonare inferiore), e inferiore (sotto la vena polmonare inferiore). Il polmone destro e sinistro sono valutati separatamente, poi i valori ottenuti vengono sommati per ottenere il valore finale per ciascun livello.</i></p>	 <p><i>I due punteggi vengono moltiplicati fra loro per ciascuna area. I punteggi ottenuti per ciascun livello vengono sommati fra loro per ottenere il punteggio radiologico finale di severità.</i></p> <p>PUNTEGGIO DI SEVERITA' = PUNTEGGIO DI <u>ESTENSIONE</u> + PUNTEGGIO DELLA NATURA DELLE LESIONI (da 0 a 96)</p>

Figura 1 - Score di severità in TCAR per la valutazione della estensione e della natura delle lesioni parenchimali in corso di infezione polmonare da COVID-19

Metodi

I dati dei pazienti con diagnosi di polmonite da COVID-19 sono stati raccolti retrospettivamente in tre ospedali di due regioni italiane, Lombardia e Marche. Sulla base del quadro clinico i pazienti con polmonite da COVID-19 sono stati suddivisi in due gruppi: lieve/moderata entità e critica/elevata gravità. Tutti gli esami TCAR sono stati eseguiti con protocollo standard e le immagini sono state valutate indipendentemente da due radiologi in cieco per i dati clinici e laboratoristici. In accordo a quanto riportato in letteratura sono state valutate le principali lesioni elementari rappresentate da l'iperdensità parenchimale di tipo "a vetro smerigliato" (GGO), le aree di consolidazione parenchimale, le opacità reticolari e nodulari, l'ispessimento dei setti interlobulari, l'halo-sign, il "crazy paving" pattern, la dilatazione vascolare, il broncogramma aereo e le bronchiectasie, e l'ispessimento pleurico. E', inoltre, stata valutata la presenza di versamento pleurico o pericardico; linfadenopatie e pneumotorace e la distribuzione delle lesioni, unilaterali o bilaterali e la loro distribuzione è stata classificata come focale, multifocale o diffusa. Al fine di valutare l'entità dell'impegno polmonare abbiamo proposto uno score di severità, che prevede la valutazione separata dell'estensione e della natura dei reperti TCAR. Ciascun polmone viene valutato a tre livelli: superiore (sopra la carena), medio (sotto la carena fino al limite superiore della vena polmonare inferiore) e inferiore (sotto la vena polmonare inferiore).

Per ciascun livello vengono valutati l'estensione e la natura delle lesioni secondo uno score dal 0 a 4. In ogni livello lo score di estensione viene moltiplicato per quello della natura delle lesioni e i punteggi ottenuti per ciascun polmone vengono sommati per ottenere lo score totale di severità (compreso da 0 a 96) (Figura 1). Le curve operative caratteristiche (curve ROC)

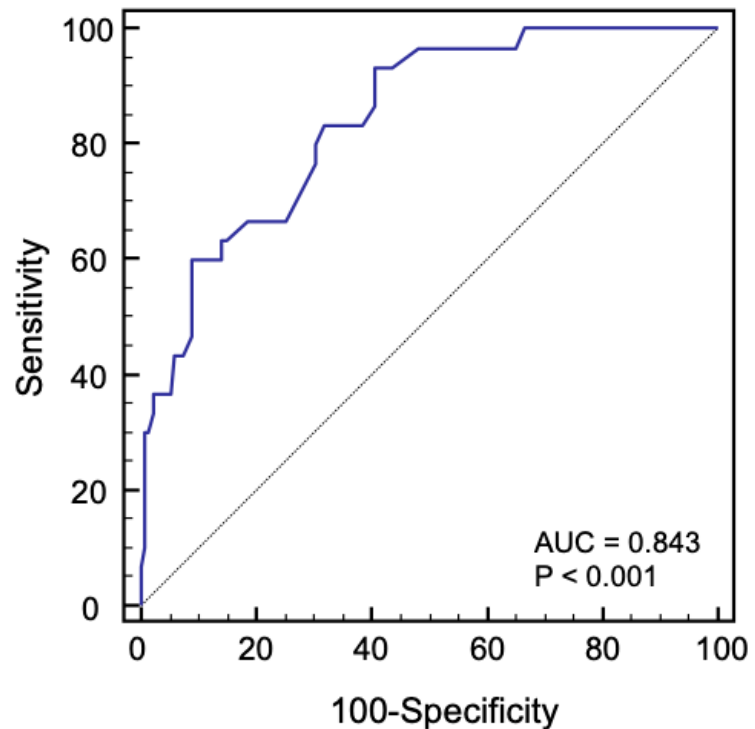


Figura 2 - Curva operativa caratteristica (curva ROC) rappresentativa del valore prognostico dello score di severità in TCAR. Il valore di cut-off di 38 predice un esito critico/elevata gravità di malattia, con una sensibilità del 93,3% ed una specificità del 59,3%.

sono state utilizzate per valutare il valore predittivo di evoluzione sfavorevole della malattia.

Risultati

Sono stati inclusi centosessanta pazienti affetti da COVID-19 (79,4% uomini, 20,6% donne, età media 61,5 anni). Raggruppando i pazienti in base alla gravità della polmonite, 135 (81,8%) erano classificati come casi di lieve/moderata entità e 30 (18,2%) come casi critici/elevata gravità. Di questi, 21 (70%) sono stati ricoverati in un'unità di terapia intensiva (ICU), di cui 15 direttamente ammessi in ICU e 6 trasferiti in ICU durante il ricovero. Sette pazienti hanno richiesto il supporto del ventilatore e due di loro sono deceduti. Rispetto al gruppo con malattia lieve/moderata, i pazienti critici/elevata gravità di malattia erano significativamente più anziani ($p < 0,03$) e avevano una maggiore prevalenza di diabete mellito e malattie cardiovascolari. Nessuna differenza è stata osservata nella

proporzione di uomini e donne tra i 2 gruppi. Il tempo medio dall'inizio della malattia al ricovero in ospedale nei pazienti critici/elevata gravità (11 giorni) era significativamente più lungo nei pazienti lieve/moderata entità (7 giorni) ($p = 0,02$). La TCAR ha mostrato un più frequente interessamento bilaterale, con prevalente interessamento subpleurico e bibasale, e le aree di iperdensità parenchimale di tipo "a vetro smerigliato" sono risultate più frequenti rispetto alle consolidazioni parenchimali. Gli altri reperti TCAR, quali il "crazy paving", le opacità lineari, il broncogramma aereo e le lesioni extra-polmonari sono risultati correlati ai quadri critici/elevata gravità della malattia da Covid-19. Il punteggio medio di severità alla TCAR è risultato pari a 63,9 nel gruppo di pazienti con malattia critica/elevata gravità e di 35,6 nel gruppo di pazienti con malattia di lieve/moderata entità ($p < 0,001$). L'analisi della curva ROC ha rivelato un AUC di 0,843 per il punteggio di severità alla TCAR,

con un valore di cut-off ottimale di 38 come predittore dello sviluppo di malattia critica/elevata gravità, con una sensibilità del 93,3%, una specificità del 59,2% e una likelihood ratio positiva di 2,3 (Figura 2).

BIBLIOGRAFIA PERSONALE

1. Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Agostini A, Borgheresi A, Minorati D, Galli M, Marotto D, Giovagnoni A. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. *Radiol Med.* 2020 Jul;125(7):636-646. doi: 10.1007/s11547-020-01237-4. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32500509; PMCID: PMC7270744.
2. Sarzi-Puttini P, Marotto D, Antivalle M, Salaffi F, Atzeni F, Maconi G, Monteleone G, Rizzardini G, Antinori S, Galli M, Ardizzone S. How to handle patients with autoimmune rheumatic and inflammatory bowel diseases in the COVID-19 era: An expert opinion. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102574. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102574. Epub 2020 May 5. PMID: 32376399; PMCID: PMC7200131.
3. Salaffi F, Giorgi V, Sirotti S, Bongiovanni S, Farah S, Bazzichi L, Marotto D, Atzeni F, Rizzi M, Batticciotto A, Lombardi G, Galli M, Sarzi-Puttini P. The effect of novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) on fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Nov 16. Epub ahead of print. PMID: 33200740.
4. Sarzi-Puttini P, Marotto D, Caporali R, Montecucco CM, Favalli EG, Franceschini F, Fredi M, Balduzzi S, Bazzani C, Bongiovanni S, Giorgi V, Batticciotto A, Cappelli A, Balzarini P, Dagna L, Sartorelli S, Ravagnani V, Tamanini S, Farah S, Faggioli P, Castelnovo L, Lurati AM, Galli M, Salaffi F. Prevalence of COVID infections in a population of rheumatic patients from Lombardy and Marche treated with biological drugs or small molecules: A multicentre retrospective study. *J Autoimmun.* 2021 Jan;116:102545. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102545. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32972804; PMCID: PMC7506330.
5. Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Borgheresi A, Agostini A, Minorati D, Marotto D, Di Carlo M, Galli M, Giovagnoni A, Sarzi-Puttini P. The role of a chest computed tomography severity score in coronavirus disease 2019 pneumonia. *Medicine (Baltimore).* 2020 Oct 16;99(42):e22433. doi: 10.1097/MD.00000000000022433. PMID: 33080676; PMCID: PMC7571935.
6. Di Carlo M, Tardella M, Salaffi F. Can SARS-CoV-2 induce reactive arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Jan-Feb;39 Suppl 128(1):25-26. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33506755.
7. Batticciotto A, Marotto D, Giorgi V, Balzarini P, Favalli EG, Balduzzi S, Fredi M, Bazzani C, Sartorelli S, Ravagnani V, Tamanini S, Castelnovo L, Lurati AM, Farah S, Bongiovanni S, Caporali R, Dagna L, Faggioli P, Franceschini F, Montecucco CM, Salaffi F, Galli M, Cappelli A, Sarzi-Puttini P. Use of rituximab in a multicentre cohort of patients with rheumatic diseases during the outbreak of novel SARS-COV-2 infection. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Feb 26. Epub ahead of print. PMID: 33635224

Ricerche svolte in collaborazione con Marina Carotti (Dipartimento di Scienze Radiologiche, AOÙ Ospedali Riuniti di Ancona), Marika Tardella, Marco Di Carlo, Alessandra Borgheresi, Andrea Agostini, Davide Minorati, Andrea Giovagnoni (Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche), Daniela Marotto, Piercarlo Sanzi-Puttini (Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano), Massimo Galli (Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano).

COVID-19: ruolo del sistema renina-angiotensina e delle comorbidità

Riccardo Sarzani

Questa sintesi nasce a seguito dell'esperienza clinica e dalla ricerca svolta presso la Clinica di Medicina Interna e Geriatria (IRCCS INRCA, Ancona), focalizzata sul ruolo svolto dal sistema renina-angiotensina (SRA) nei casi clinici ospedalizzati con Covid-19, e sul ruolo che hanno le terapie (ACE inibitori, ACE-i e sartani) che vanno ad agire su questo sistema, usati sia nel trattamento dell'ipertensione che nello scompenso cardiaco, nella nefroprotezione e nella cardiopatia ischemica.

All'inizio della pandemia, e quindi proprio in Italia, vi sono state numerose speculazioni negative e affrettate che hanno portato a interrompere la somministrazione di questi farmaci anche in pazienti a rischio cardiovascolare elevato. In questa sintesi si descriveranno sia alcuni contributi esclusivi del nostro gruppo che esperienze multicentriche nazionali nella valutazione dei principali fattori che hanno un ruolo prognostico in questa infezione.

Il SARS-CoV-2 riconosce la proteina ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) come recettore per l'ingresso nelle cellule ospiti, tramite il legame della proteina virale "Spike" con questo enzima. Quest'associazione provoca

un cambiamento conformazionale della proteina Spike innescando una digestione proteolitica mediata dalla transmembrana proteasi serina 2 (TMPRSS2) della cellula ospite, permettendo quindi al virus l'ingresso nella cellula. Contemporaneamente avviene la degradazione dell'enzima ACE2 per cui l'ingresso del virus è correlato ad una riduzione dell'espressione di questo enzima anche per "shedding" nella circolazione dello stesso. Questo meccanismo era già noto in modelli murini caratterizzati da danno polmonare, dove aggiungendo la proteina Spike di SARS-CoV si era notato una diminuzione di ACE2 e un aumento consensuale dei livelli di Angiotensina (Ang) II. Infatti, oltre a costituire una porta d'ingresso per il virus, questo enzima svolge diverse funzioni all'interno del nostro organismo. Esso è responsabile della conversione dell'Ang II in un eptaptide, Ang 1-7, e dell'angiotensina I in un nonapeptide, Ang 1-9, che a sua volta può essere convertito in Ang 1-7. Quest'ultimo, è stato riscontrato essere in grado di ridurre l'infiammazione, attenuare la fibrosi polmonare e migliorare l'ossigenazione nel danno polmonare acuto, garantendo una protezione contro il danno correlato all'Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) da varie cause. D'altro canto il "braccio classico" Ang-AT1R del SRA e cioè renina-angiotensina I-ACE-angiotensina II-AT1R (recettore 1 dell'angiotensina II), soprattutto quando attivato in modo inappropriato, o nel contesto di una down-regulation di ACE2, induce non solo vasoconstrizione polmonare ma anche un importante danno endoteliale e microvascolare con conseguente maggiore permeabilità vascolare e riempimento degli alveoli danneggiati (che coinvolge pneumociti di tipo II ma anche di tipo I) di proteine plasmatiche tra cui fibrinogeno con trasformazione in fibrina e spiccato aumento di D-dimeri sistemici nei casi più gravi. Tutte queste caratteristiche sono ben documentate nel danno polmonare

re mediato dal SARS-CoV-2, che mostra comunemente quadri istologici non distinguibili da ARDS di altra natura, e suggeriscono un ruolo patogenetico dell'asse Ang II-AT1R, che può provocare anche un'iperstimolazione dei fibroblasti locali responsabili del processo di fibrosi polmonare conseguente a tale patologia.

D'altro canto una delle definizioni di ARDS è "un danno diffuso dei capillari alveolari determinante grave insufficienza respiratoria con ipossiemia arteriosa refrattaria alla somministrazione di ossigeno", condizione che descrive appieno quello che accade nei casi più gravi di Covid-19.

L'uso di farmaci antipertensivi che agiscono a questo livello, sartani e ACE-i, andando a ridurre l'attivazione del braccio Ang II-AT1R, provocano un "ribilanciamento" tra il braccio "cattivo" e quello "buono" del SRA, determinando anche aumento della disponibilità dei due substrati dell'ACE2 (angiotensina I e II).

In vari modelli animali di ARDS si è visto che l'aumento di attività dell'enzima ACE2 dato da questi farmaci è stato capace di ridurre il danno polmonare. In modelli murini è stato dimostrato che olmesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan e irbesartan aumentano i livelli di ACE2, principalmente nel tessuto cardiaco, mentre ci sono dati più limitati che mostrano una sovraregolazione di ACE2 da parte degli ACE-I, con anche vari studi clinici che hanno sostanzialmente la protezione offerta da sartani e ACE-i contro i casi severi e mortalità da Covid-19. Una meta-analisi di 37 studi ha infatti mostrato un rischio ridotto di mortalità correlata alla polmonite nei pazienti trattati con ACE-i o sartani rispetto ai trattamenti di controllo. Pazienti con ARDS che assumevano ACE-i o sartani hanno mostrato una migliore sopravvivenza rispetto ai controlli in uno studio caso-controllo retrospettivo. Un secondo studio retrospettivo su 539 pazienti con polmonite virale ha mostrato che l'uso di ACE-i

era associato a tassi inferiori di intubazione e morte. In sintesi tutti gli studi hanno quindi riscontrato effetti neutri ma più spesso benefici degli inibitori del sistema renina-angiotensina nei pazienti con Covid-19, sia per il rischio di una maggiore gravità della malattia o morte, mentre nessuno studio ha dimostrato un aumentato rischio di contrarre l'infezione. Indipendentemente dai meccanismi dell'infezione acuta a livello polmonare, la sospensione della terapia con gli inibitori del SRA potrebbe provocare un peggioramento delle condizioni generali sottostanti, soprattutto nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare affetti da ipertensione, diabete, scompenso cardiaco o cardiopatia ischemica, perché di per sé l'infezione polmonare aumenta il rischio di scompenso di queste condizioni cardiovascolari specie negli anziani.

Altri dati che testimoniano l'importanza che gioca questo sistema nell'infezione da SARS-CoV-2 derivano dal riscontro di una prognosi peggiore in pazienti obesi che contraggono l'infezione, rispetto a pazienti non obesi. La disregolazione del SRA nei pazienti obesi è ben nota, così come il ruolo del tessuto adiposo nella sovraregolazione dell'attività del SRA, sia a livello locale che sistemico. Quasi il 20-30% dell'angiotensinogeno circolante è prodotto dal tessuto adiposo bianco, favorendo l'ipertensione da obesità, con Ang II che funge da "fattore di crescita" per adipociti. La quantità rilevante di Angiotensinogeno e angiotensina I e II che può arrivare al microcircolo polmonare negli obesi è la probabile causa del maggior danno quando l'ACE2 è downregolato dall'infezione stessa. Dai nostri studi è emersa inoltre l'im-

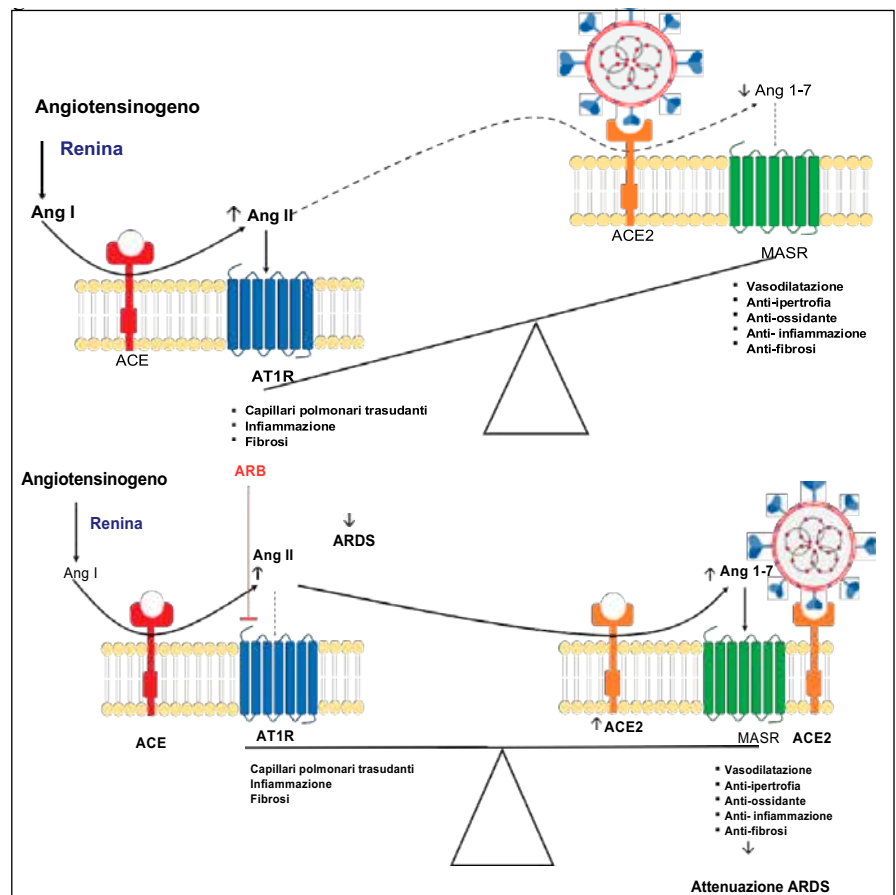


Figura 1 - Sintesi grafica dello squilibrio ipotizzato tra i due bracci del SRA nel tessuto polmonare alla base della sindrome respiratoria acuta grave nell'infezione da SarsCov-2 (in alto), con parziale ripristino o limitazione del danno grazie a terapia con bloccanti del recettore dell'angiotensina II di tipo 1 (ARB ovvero i sartani) (sotto). (immagine modificata da Sarzani et al 2020).

AngII: Angiotensina II; ACE: enzima convertitore dell'angiotensina I; AT1R: recettore tipo1 Angiotensina II; ARB: angiotensin receptor blockers; ARDS: sindrome acuta distress respiratorio.

portanza prognostica di fattori come l'età, comorbidità e sesso in pazienti affetti da COVID-19. Un recente studio multicentrico ed osservazionale condotto dal gruppo di studio SARS-RAS della Società Italiana dell'Iperensione (SIIA) ha indagato quali sono i fattori determinanti di guarigione nei pazienti con Covid-19. Tale indagine è stata condotta in 27 ospedali e centri di riferimento italiani. Sono stati arruolati 2460 pazienti di età compresa tra i 18 ed i 101 anni. L'anamnesi di questi pazienti includeva la diagnosi di nota ipertensione con terapia associata, malattia coronarica, scompenso cardiaco, diabete, insufficienza renale, BPCO, obesità. Si è dimostrato che la giovane età e l'assenza di comorbidità giocano un ruolo fondamentale nel predire una guarigione. Anzianità e comorbidità sono infatti le maggiori cause di manifestazioni cliniche severe. La prevalenza d'ipertensione, diabete, insufficienza renale cronica, malattia coronarica e scompenso cardiaco era significativamente minore nei pazienti andati incontro a guarigione rispetto ai pazienti deceduti. Tra questi, l'insufficienza renale cronica e lo scompenso cardiaco sono i fattori che hanno un maggior impatto sulla prognosi. Questo stesso studio ha inoltre indagato la presenza di differenze di sesso come fattore predittivo di ricoveri nei reparti di terapia intensiva tra pazienti Covid-19. Più frequentemente (74% dei casi) venivano ricoverati uomini con alta prevalenza di comorbidità quali obesità, ipertensione, malattia renale cronica.

In alcuni modelli animali si sono evidenziate differenze di sesso in espressione, attività e reattività tissutale ai componenti del SRA. Soprattutto e in modo diverso dai maschi, le femmine obese sono probabilmente protette dall'ipertensione e dalle complicanze metaboliche indotte dall'attivazione della via Ang II-AT1R, attraverso la sovraregolazione nel sesso femminile della via anti-SRA classico, tramite ACE2 /Ang (1-7) dato che l'ACE2 è nel cromosoma X. Il ge-



Figura 2 - Rx torace eseguito all'ingresso in reparto

nere maschile è quindi un fattore determinante della severità della patologia.

Tutti questi dati raccolti supportano l'evidenza che ci sono molti fattori che possono modificare la prognosi e il decorso dell'infezione da SARS-CoV-2, ma i principali rimangono età, obesità e comorbidità quali l'ipertensione arteriosa. Inoltre, le nostre evidenze ci portano a pensare che i farmaci antiipertensivi che agiscono sul RAS, possono giocare un ruolo importante nel miglioramento di questa prognosi, motivo per cui è fondamentale non sospendere la terapia in atto, ma anzi incentivarla dove indicato, come nel paziente con scompenso cardiaco o cardiopatia ischemica.

In un altro nostro lavoro, abbiamo presentato, il primo caso clinico giunto alla nostra osservazione che era quello di una 95enne ricoverata nel mese di marzo 2020, all'inizio della "prima ondata" di pandemia in Italia, presso la Clinica di Medicina Interna e Geriatria, IRCCS INRCA di Ancona. La donna era affetta da polmonite da SARS-CoV-2, inizialmente diagnosticata come polmonite ab ingestis cosa che comportò diffusione dell'infezione in vari reparti di due nosocomi prima che noi facessimo la corretta diagnosi. Alcune caratte-

ristiche della TC torace e la storia clinica di nota disfagia avevano in un primo momento suggerito una diagnosi di ab ingestis con conseguente esposizione al rischio infettivo di molti operatori sanitari perché all'inizio della pandemia, quando l'esecuzione della PCR su tamponi naso/faringeo non era facile da ottenere, era difficoltosa la diagnosi di COVID-19 in casi di grandi anziani con comorbidità, data la possibile presentazione atipica e l'overlap tra condizioni acute e croniche (Figura 2).

Negli individui anziani infatti la polmonite ab ingestis rappresenta dal 5 al 15% di tutti i casi di polmonite acquisita in comunità. La nostra paziente all'ingresso in reparto presentava febbre, stato mentale alterato, tachicardia, ipertensione, insufficienza respiratoria acuta che richiedeva ossigenoterapia ad alti flussi (Ventimask al 40%). Alla TC erano presenti multiple opacità bilaterali con morfologia a vetro smerigliato, pattern crazy paving ed aree di consolidazione bilaterali lobulari e subsegmentarie (Figura 3).

Gli esami ematochimici evidenziavano linfopenia, elevati valori di PCR e valori di procalcitonina lievemente alterati. Il lavaggio broncoalveolare risultava positivo per Staphylococcus Aureus meticillino sensibile e Citrobacter wekmanii,

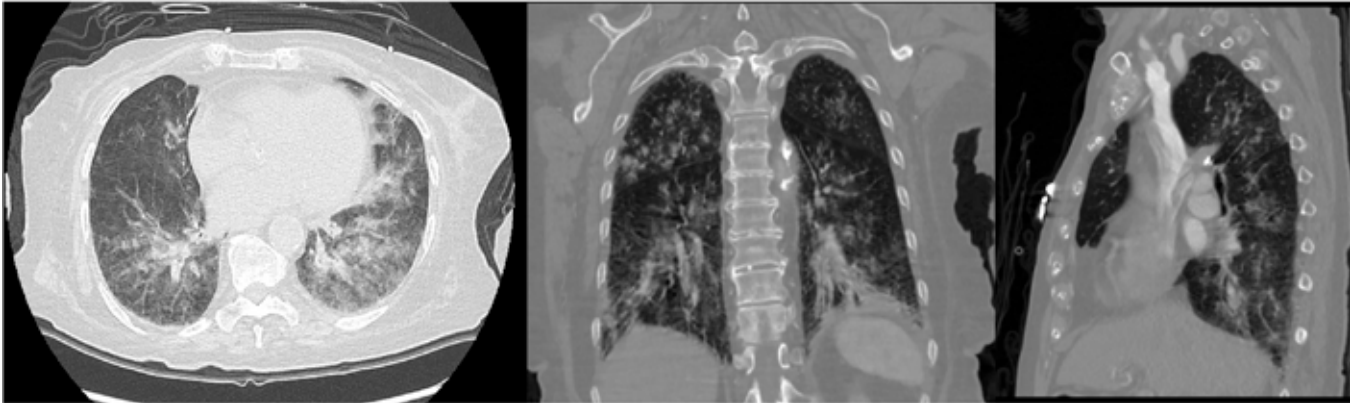


Figura 3 - TC torace eseguita un giorno dopo l'ingresso in reparto

entrambi sensibili a penicillina-tazobactam. Veniva perciò impostata tale terapia antibiotica. La consulenza logopedica confermava la diagnosi di disfagia sia per liquidi sia per cibi solidi. Il tampone molecolare per la ricerca di SARS-CoV-2 all'ingresso in reparto non era stato eseguito per l'assenza di contatti a rischio con casi certi o sospetti di COVID-19, considerando anche lunga storia di sindrome da allettamento della paziente che già stava presso RSA. Durante la degenza la persistenza di severa ipossiemia, febbre, tosse, ed elevati livelli di PCR associati a ridotta procalcitonina dopo appropriata terapia antibiotica, ha reso necessario l'esecuzione di un tampone molecolare, uno tra i primi eseguiti ad Ancona, con riscontro di esito positivo per SARS-CoV-2. Interessante notare come all'inizio del mese di marzo 2020 i casi accertati di coronavirus fossero solo 35 nella regione Marche e soprattutto nel Pesarese. La nostra paziente era allettata e con scarse interazioni sociali e ciò sta a indicare la circolazione del virus già nei mesi precedenti probabilmente attraverso soggetti asintomatici che svolgevano ruoli assistenziali o socio-sanitari.

L'insieme di quanto descritto nei vari lavori di cui sopra, evidenzia quello che sono i fenotipi "ideali" nel quale l'infezione virale si esprime con un maggior danno polmonare, insufficienza respiratoria acuta, ARDS, necessità di supporto respiratorio anche invasivo e purtroppo decesso. Sono pazienti anziani o, se più giovani, obesi, affetti spesso da multiple comorbidità cardiovascolari e metaboliche, come ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo, sindrome metabolica, diabete mellito e scompenso cardiaco, scompenso che può essere spesso misconosciuto soprattutto nella sua comune forma a frazione di eiezione conservata dell'anziano. Anche nel Covid-19, mentre grande enfasi è stata data erroneamente ad aspetti infiammatori secondari e alla "tempesta" citochinica, oggi fatta rientrare nella normale risposta ad una infezione, è fondamentale quindi una corretta prevenzione cardiovascolare, con l'utilizzo di farmaci con comprovata efficacia, come ACE-I e sartani, e anche statine e antiaggreganti anche essi dimostrate in grado di ridurre ospedalizzazioni, casi gravi e mortalità.

BIBLIOGRAFIA

1. Cattaruzza, Maria Sofia et al. 2020. "Covid-19 and the Role of Smoking: The Protocol of the Multicentric Prospective Study COSMO-IT (Covid19 and Smoking in Italy)." *Acta Biomedica* 91(3): 1-6.
2. Iaccarino, Guido, Guido Grassi, et al. 2020. "Age and Multimorbidity Predict Death among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension." *Hypertension* 76(2): 1-7.
3. Iaccarino, Guido, Claudio Borghi, et al. 2020. "Gender Differences in Predictors of Intensive Care Units Admission among COVID-19 Patients: The Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension." *PLoS ONE* 15(10 October): 1-12. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0237297>.
4. Mancusi, Costantino et al. 2021. "Determinants of Healing among Patients with Coronavirus Disease 2019: The Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension." *Journal of hypertension* 39(2): 376-80.
5. Sarzani, Riccardo et al. 2020. "Disequilibrium between the Classic Renin-Angiotensin System and Its Opposing Arm in SARS-CoV-2-Related Lung Injury." *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 319(2): L325-36.
6. Spannella, Francesco et al. 2020. "A 95-Year-Old Patient with Unexpected Coronavirus Disease 2019 Masked by Aspiration Pneumonia: A Case Report." *Journal of Medical Case Reports* 14(1): 1-6.

Manifestazioni cliniche

Impatto della pandemia da COVID-19 sullo stress psicofisico nei pazienti con insufficienza surrenalica

Lo studio Corticovid

Marianna Martino, Nairus Aboud, Marco Fabio Cola, Giulia Giancola, Alessandro Ciaroni, Gianmaria Salvio, Giorgio Arnaldi

L'insufficienza surrenalica (IS) è una condizione clinica caratterizzata da una ridotta/assente produzione di glucocorticoidi (e mineralocorticoidi) come risultato di processi patologici del surrene (forme primitive) o dell'ipotalamo/ipofisi (forme secondarie). Poiché gli ormoni surrenalici hanno un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi energetica ed idrosalina dell'individuo, nella risposta allo stress e nella modulazione del sistema immunitario, tale condizione è grave e potenzialmente letale. In questi pazienti il trattamento sostitutivo con glucocorticoidi (e mineralocorticoidi nelle forme primitive) è indispensabile e questo li rende particolarmente vulnerabili non solo per un'augmentata suscettibilità alle infezioni connessa alla compromissione del sistema immunitario innato, ma anche e soprattutto per il rischio di crisi surrenaliche (fatali nel 6% dei casi) che possono essere scatenate da infezioni intercorrenti ed altre situazioni di stress fisico ed emotivo. Non stupisce, quindi, che questi pazienti abbiano tassi di mortalità e morbilità superiori rispetto alla popolazione generale, con notevoli alterazioni in termini di qualità della vita e percezione soggettiva dello stato di salute.

La pandemia COVID comporta un

carico psicologico ed emotivo molto forte nella vita dei pazienti con IS, non solo per i rischi legati alla infezione virale, ma anche per la gestione complessiva della terapia sostitutiva ormonale in un contesto di isolamento sociale, di incertezza e preoccupazione per il futuro, soprattutto all'esordio della pandemia.

Lo studio monocentrico Corticovid è stato condotto tra Febbraio ed Aprile 2020, durante l'esplosione della pandemia e il confinamento della popolazione italiana. È stato disegnato per valutare nei pazienti con IS, regolarmente seguiti c/o Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo di Ancona: a) prevalenza, eventuali manifestazioni cliniche ed esito del COVID-19; b) prevalenza di crisi surrenaliche e loro associazione con infezione e/o con lo stress psicofisico; c) impatto emotivo dell'isolamento, del distanziamento sociale e delle ripercussioni lavorative.

Un questionario, appositamente progettato (CORTI-COVID) e costituito da 34 domande con 4 ambiti di indagine (dati demografici e antropometrici, anamnesi patologica e farmacologica, gestione e conseguenze dell'eventuale infezione, impatto emotivo della pandemia), è stato sottoposto per e-mail o telefonicamente a 121 pazienti (59 maschi, 40 IS primitiva e 81 IS secondaria) Il CORTI-COVID Score è stato calcolato sulle domande inerenti il carico emotivo con grado crescente (da 1 a 5) di preoccupazione per la salute globale, quella personale in quanto paziente con IS, le conseguenze occupazionali, le implicazioni economiche e infine sociali della pandemia. Al fine di validare e supportare l'affidabilità di tale questionario, abbiamo anche utilizzato l'AddQoL-30 e la Short-form-36-Health Survey (SF 36), due dei questionari più validati di qualità di vita in questi pazienti e nella popolazione generale, rispettivamente.

Lo studio ha mostrato che, nonostante nel 23% dei casi fosse stata riferita nei contatti stretti una storia di Covid, solo una paziente di 48 anni con IS primaria ha sviluppato la malattia (0,8% vs 2,5% della popo-

lazione italiana nello stesso periodo) senza necessità di ospedalizzazione. Nessuno dei pazienti ha lamentato crisi surrenaliche, anche se il 11,6% dei pazienti (6 con IS primitiva e 8 con IS secondaria) ha avuto la necessità di aumentare la dose di glucocorticoide durante il periodo dello studio. L'aumento di dose è stato necessario per far fronte allo stress emotivo in 6 di questi 14 pazienti ed, in particolare, in 5 donne con IS primitiva ed un uomo con IS secondaria, mostrando una differenza di genere nella gestione dello stress emotivo. Comunque, l'impatto emotivo valutato con Corticovid-Score è risultato elevato in tutti i pazienti, anche se non si sono osservate differenze tra pazienti con IS primitiva e IS secondaria, né tra chi ha mantenuto la stessa terapia e chi ha richiesto un aumento della dose di steroide. I pazienti con IS primitiva, prevalentemente affetti da patologie autoimmuni, erano principalmente preoccupati per il proprio stato di salute e per la propria fragilità, mentre nei pazienti con IS ipotalamo/ipofisaria emergeva la preoccupazione per la crisi economica e lavorativa e ciò si correlava in maniera inversa con l'età. In merito agli indici di qualità di vita, in entrambi i questionari (ADDIQoL-30 e SF-36) i pazienti hanno mostrato uno stato di benessere generale, ma riferivano una diffusa preoccupazione, che riguardava problemi di salute personale, soprattutto chi aveva diabete e cardiopatia ischemica, problemi occupazionali nei più giovani, aspetti economici e sociali negli anziani. ADDIQoL-30 e SF-36 presentavano una significativa correlazione diretta tra loro ed inversa con il CORTI-COVID Score, validandone indirettamente il futuro utilizzo. Correlazioni che venivano confermate anche dividendo la popolazione studiata in IS primaria e IS secondaria. La percezione del pericolo e del disagio era più alta nei pazienti con comorbilità, portando a indici di qualità di vita e stato di salute significativamente più bassi. Contrariamente a quanto si potesse temere, i pazienti in trattamento sostitutivo steroideo per IS non sembrano aver avuto maggiori

rischi di contagio al momento dell'esplosione della pandemia e hanno trascorso il periodo di isolamento/distanziamento sociale aumentando la dose di steroide per far fronte allo stress psicofisico in un limitato numero di casi (5%). Per la quasi totalità si è trattato principalmente di donne affette da IS primaria, forse per maggior consapevolezza della malattia o per maggior ansia o per minor capacità adattative rispetto all'uomo. La preoccupazione per il proprio stato di salute si riscontra soprattutto nei pazienti più giovani e con patologia surrenalica, dove prevale l'eziologia autoimmune, mentre la preoccupazione per le prospettive economiche e sociali prevale nei pazienti con patologia ipofisaria. Seppure il nostro studio sia limitato ad una casistica monocentrica di relative piccole dimensioni e dovrà essere verificato su una popolazione più ampia, fornisce uno strumento facilmente utilizzabile per la misurazione dello stress psicofisico in pazienti con IS e come tale possa essere utilizzato dal paziente e dal medico, non necessariamente endocrinologo, per un adeguamento della terapia sostitutiva in modo tempestivo e consapevole. Lo studio conferma la centralità del rapporto medico-paziente e l'importanza di una educazione terapeutica per la prevenzione delle crisi surrenaliche, soprattutto in una condizione di isolamento e di percepito abbandono.

Riportato da: *J Endocrinol Invest* 18:1-10, 2020

Altri contributi

1) Guarnotta V, Ferrigno R, Martino M, Barbot M, Isidori AM, Scaroni C, Ferrante A, Arnaldi G, Pivonello R, Giordano C. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Oct 6:1-12. doi: 10.1007/s11154-020-09598-x.

2) Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, Pivonello R, Pofi R, Hasenmajer V, Venneri MA, Sbardella E, Simeoli C, Scaroni C, Lenzi A. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest.* 2020 Aug;43(8):1141-1147. doi: 10.1007/s40618-020-01266-w.

Effetto del COVID-19 in una coorte europea di pazienti sottoposti a trapianto di fegato

Gianluca Svegliati Baroni

Le conoscenze sugli effetti dell'infezione da SARS-CoV-2 sui pazienti sottoposti a trapianto di fegato erano sconosciute nel 2020, soprattutto in quanto alla severità degli effetti dell'infezione. D'altro canto, considerando il numero di casi severi dal punto di vista clinico rispetto al numero totale di soggetti infetti nella popolazione generale, i dati ottenibili dai pazienti sottoposti a trapianto di fegato in un singolo centro rischiano di non essere scientificamente credibili. Scopo dello studio è stato quindi quello di descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche di una coorte europea di soggetti sottoposti a trapianto di fegato con infezione da SARS-CoV-2.

È stato quindi condotto uno studio internazionale prospettico esteso a 28 Centri Trapianto (che seguivano almeno 100 pazienti in follow-up) in Europa su pazienti sottoposti a trapianto di fegato con infezione da SARS-CoV-2 confermata con test molecolare durante la prima ondata pandemica di COVID-19. Sono stati valutate le caratteristiche di base dei pazienti, la presentazione clinica, il trattamento immunosoppressivo in atto al momento della diagnosi dell'infezione, ed infine le conseguenze

cliniche dell'infezione.

Risultati: sono stati identificati 57 pazienti con infezioni da SARS-CoV-2 (70% maschi, età media alla diagnosi 65 (57-70) anni). 21 (37%), 32 (56%), and 21 (37%) pazienti avevano un fattore di rischio tra malattia cardiovascolare, ipertensione arteriosa e diabete mellito, rispettivamente. I sintomi più comuni sono stati febbre (79%), tosse (55%), dispnea (46%), astenia e mialgia (56%), e sintomi gastrointestinali (33%). La terapia immunosoppressiva è stata ridotta in 22 pazienti (37%), ed interrotta in 4 (7%). A questo riguardo, non si osservano differenze significative sull'outcome. 41 (72%) pazienti sono stati ospedalizzati e 11 (19%) hanno sviluppato ARDS. Nell'insieme la percentuale di casi fatali è stata del 12% (CI 95%: 5-24), aumentata al 17% (CI 95%: 7-32) tra i pazienti ospedalizzati. 5 dei 7 pazienti deceduti avevano avuto una storia di neoplasia non epatica.

Conclusioni: in questo studio prospettico europeo multicentrico su pazienti sottoposti a trapianto di fegato, l'infezione da SARS-CoV-2 era associata ad una mortalità globale del 12 e dei pazienti ospedalizzati del 17%. Un'anamnesi positiva di neoplasia non epatica è risultata essere più frequente nei pazienti con un prognosi peggiore.

Ricerca condotta nell'ambito dello studio multicentrico europeo "COVID-LT group", coordinatore Chiara Becchetti, Department of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, University Hospital Bern, University of Bern, Bern, Switzerland.

Il lavoro è stato pubblicato sulla rivista *GUT* (19.819) con il titolo "COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort" 2020; 69: 1832-1840

Cura

La risposta italiana alla pandemia Coronavirus nell'accesso alle cure odontoiatriche: "DeCADE Study"

Luca Aquilanti, Silvia Gallegati, Valerio Temperini, Luigi Ferrante, Edlira Skrami, Maurizio Procaccini e Giorgio Rappelli

La pandemia da coronavirus ha cambiato rapidamente le condizioni di salute, le relazioni sociali, i prospettivi economici e la routine quotidiana in tutto il mondo. Diversi studi hanno, inoltre, previsto una severa crisi economica causata dalla pandemia, sottolineando la necessità di comprendere l'estensione della crisi stessa e le sue ripercussioni in ambito sociale, economico e sanitario. Al di là della probabile diminuzione del reddito delle famiglie italiane, è necessario considerare anche gli stati d'animo generati dalla pandemia che possono giocare un ruolo nel cambiamento delle abitudini giornaliere e nelle relazioni sociali. Sebbene gli studi odontoiatrici non abbiamo mai cessato di lavorare, questi hanno limitato la loro attività, garantendo solamente cure urgenti e non differibili. Le misure restrittive adottate dal Governo Italiano durante la cosiddetta "Fase 1", sono state progressivamente allentate dal 4 maggio 2020. Gran parte delle attività produttive hanno potuto ritornare a lavorare e per gli Italiani è stato anche possibile recarsi dal proprio dentista anche per cure non urgenti. Lo studio DeCADE (Dental Care Access During Emergency) ha l'obiettivo di valutare lo stato d'animo della popolazione italiana, i loro dubbi e la loro volontà di sottoporsi o riprendere le cure odontoiatriche durante e dopo il periodo di quarantena im-

sto dall'emergenza sanitaria. È stato costruito un questionario utilizzando la piattaforma gratuita Google Moduli, compilabile dal 11.05.2020 al 18.05.2020. Il questionario è stato somministrato nei primi momenti della "Fase 2" in modo tale da cogliere fedelmente gli stati d'animo degli Italiani e valutare come questi potessero influire sugli appuntamenti odontoiatrici futuri. Il questionario era composto da 43 domande, divise in tre sezioni. La prima mirava a raccogliere informazioni di carattere socio-demografico e l'impatto della pandemia sul reddito familiare. La seconda analizzava la relazione di ogni individuo con il coronavirus: paura, prospettive sulle attività future e mezzi di informazione utilizzati. La terza, invece, riguardava le abitudini individuali ad accedere agli studi odontoiatrici

e la volontà di riprendere o iniziare le cure dentali. In totale, 1003 individui hanno risposto al questionario. Di questi il 60.7% era di sesso femminile e il 39.3% maschile. Il 32.4% dei partecipanti apparteneva al gruppo di età 25-34 anni, seguiti da quelli di età compresa tra i 45 e i 54 anni (18.1%), 18-24 (17.6%), 35-44 (15.7%), 55-64 (12.2%), 65-74 (2.6%) e sopra i 75 anni (1.4%). Gran parte del campione ha risposto dall'Italia Centrale (48.0%), seguita dal Sud Italia - isole comprese - (38.1%) e dal Nord Italia (11.9%). Per quanto riguarda le abitudini nelle cure odontoiatriche, il 61.2% ha dichiarato di recarsi dal dentista per visite di controllo e sedute di igiene orale professionale, il 27.5% solo in caso di urgenze, l'8.6% di essere attualmente in cura e il 2.7% di non essere mai stato dal dentista.

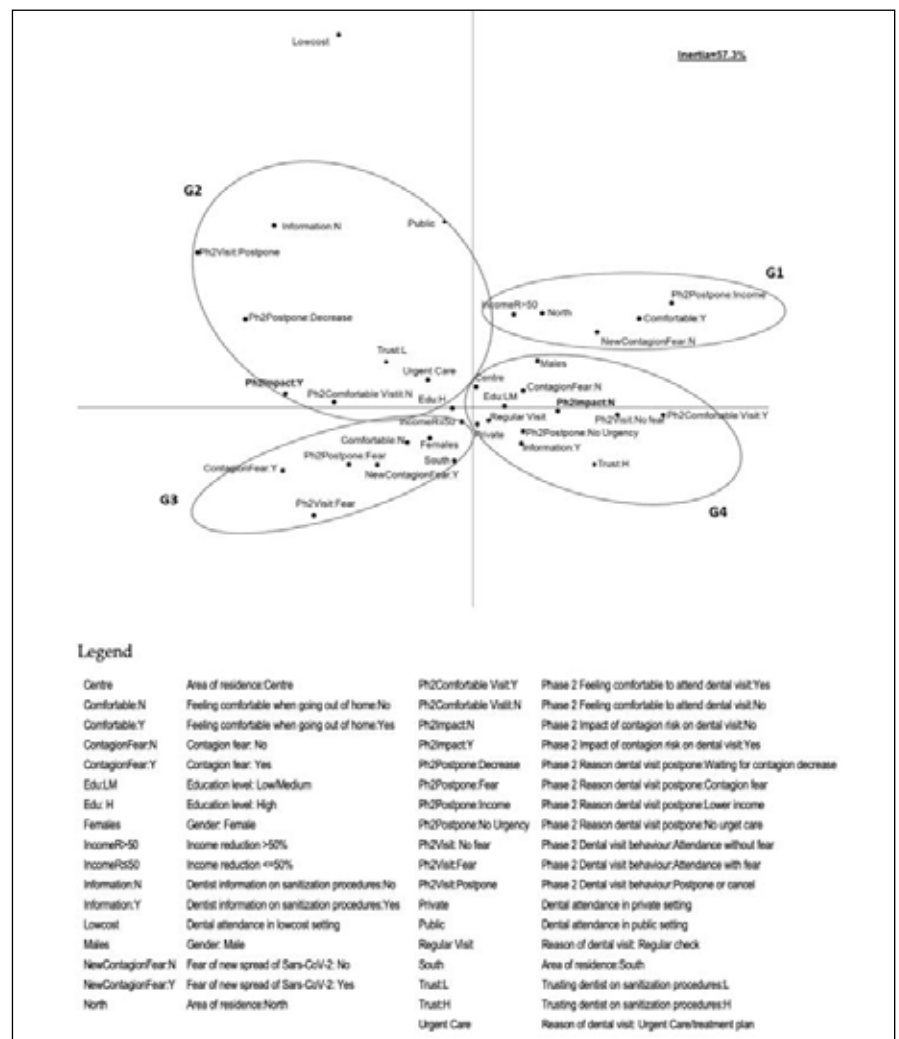


Figura 1

Non sorprendentemente, il 93.2% dei partecipanti era ed è solito recarsi presso studi odontoiatrici privati, mentre solo il 6.8% presso strutture pubbliche o private convenzionate o catene low-cost. In generale, il 59.1% del campione non avrà problemi nel sottoporsi alle cure, il 22.6% le affronterà con timore, il 16.9% preferirà posticiparle e l'1.4% cancellarle. Ai partecipanti è stato anche chiesto quale fosse la ragione principale per cancellare un appuntamento dal dentista. Più della metà del campione (59.7%) ritiene che la natura di non urgenza dei trattamenti sia il motivo primario per ritardare una cura, seguito dal 15.1% che indica la paura del contagio da coronavirus, l'8.9% la diminuzione del reddito e l'1.7% altri motivi. In totale, l'82.4% del campione nutre un forte senso di fiducia nel proprio dentista. Inoltre, il 44.1% è stato informato circa le procedure eseguite al fine di sanificare gli ambienti dello studio attraverso chiamata telefonica (33.5%), chiarimento de visu con il dentista (13.6%) e i social media (9.1%).

I risultati dell'analisi delle corrispondenze multiple (Figura 1) ha individuato quattro gruppi principali:

- Il Gruppo G1, caratterizzato da soggetti del Nord Italia, il cui reddito si è ridotto di più del 50% a causa della pandemia. Questi si sentono tranquilli a uscire di casa e non hanno paura del virus, ma preferiscono posticipare le cure odontoiatriche per motivi economici.
- Il Gruppo G2, formato da soggetti con un alto livello di educazione che non si sentirebbero a loro agio a recarsi presso lo studio odontoiatrico e preferirebbero posticipare o cancellare l'appuntamento, aspettando la diminuzione del numero dei contagi.
- Il Gruppo G3 che vede soggetti del Sud Italia, soprattutto donne, che non si sentono sicure ad uscire e preferiscono posticipare l'appuntamento odontoiatrico a causa della paura di essere contagiate.
- Il Gruppo G4, caratterizzato da uomini con livello di istruzione medio/basso che vivono nel Centro Italia. Non hanno paura del contagio e si sentono sicuri ad andare dal

dentista.

Inoltre, la regressione logistica multipla ha dimostrato come il rischio di cancellare o posticipare un appuntamento odontoiatrico sia 1.59 volte maggiore nei soggetti che si dichiarano fortemente influenzati dalla pandemia. La paura del virus, la volontà di aspettare la diminuzione del numero dei contagi e la non urgenza delle cure hanno un'influenza maggiore sugli individui che hanno registrato una riduzione del reddito (3.12, 3.55 e 2.23, rispettivamente). Coloro i quali sono soliti frequentare studi privati o pubblici sono meno condizionati rispetto a chi frequenta catene low-cost (rispettivamente 0.21 e 0.15). Sono meno influenzati dalla pandemia anche chi ha un livello di istruzione medio/basso rispetto a quelli con un alto livello di istruzione.

In conclusione, le pandemie naturali, come quella da coronavirus, sono responsabili dell'insorgenza di ansia e paura ma anche di consapevolezza nella popolazione. Specialmente nei soggetti del Sud Italia e in quelli con alti livelli di educazione, la paura del coronavirus potrebbe essere il principale motivo del procrastinamento degli appuntamenti odontoiatrici. Questo potrebbe determinare un aumento nell'incidenza di patologie a carico del cavo orale a breve/medio termine a causa della riduzione di interventi di prevenzione. Nonostante la previsione di una crisi economica legata alla pandemia, la paura e l'ansia generata dalla diffusione del coronavirus sembrano condizionare maggiormente la volontà degli Italiani di recarsi dal proprio dentista di fiducia, rispetto alla riduzione del reddito familiare. In ogni caso, ulteriori studi sono necessari per valutare il reale impatto della pandemia da coronavirus sulla salute orale, l'accesso alle cure odontoiatriche e agli studi dentistici.

How to cite this Article: Aquilanti L, Galleghati S, Temperini V, Ferrante L, Skrami E, Procaccini M, Rappelli G. Italian Response to Coronavirus Pandemic in Dental Care Access: The DeCADE Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(19):6977. <https://doi.org/10.3390/ijerph17196977>

Attività assistenziale e di ricerca durante la pandemia da COVID-19: l'esperienza della Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

Giancarlo Balercia, Giorgio Arnaldi, Gilberta Giacchetti, Marianna Martino, Gianmaria Salvio

Durante il periodo della pandemia da COVID-19, l'attività assistenziale della Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo è stata riorganizzata secondo le più recenti disposizioni del Ministero della Salute per garantire la tempestività degli interventi diagnostico-terapeutici e la continuità delle cure per i pazienti affetti da endocrinopatie croniche e acute in questo difficile momento. Tale esperienza è riportata nell'articolo intitolato "COVID-19 and endocrine and metabolic disorders: critical points and suggestions for a correct therapeutic management from a tertiary endocrine center in Italy", scritto dalla Dr.ssa Marianna Martino, dal Dr. Gianmaria Salvio, dalla Dr.ssa Melissa Cutini, dal Prof. Giorgio Arnaldi e dal Prof. Giancarlo Balercia, in attesa di pubblicazione sulla rivista *Minerva Endocrinology*.

Durante il periodo della pandemia da COVID-19, inoltre, la Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo ha inoltre partecipato a diversi progetti di ricerca pubblicati su riviste nazionali e internazionali.

Il Prof. Giorgio Arnaldi ha prestato supporto alla stesura di un documento condiviso della Società Italiana di Endocrinologia (SIE) sulla gestione della terapia sostitutiva

steroidica nell'insufficienza surrenalica nell'eventualità di infezione da COVID-19, attualmente pubblicato sulla rivista *Journal of Endocrinological Investigation* (COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, Pivonello R, Pofi R, Hasenmajer V, Venneri MA, Sbardella E, Simeoli C, Scaroni C, Lenzi A. *J Endocrinol Invest.* 2020 Aug;43(8):1141-1147. doi: 10.1007/s40618-020-01266-w). Inoltre, insieme alla Dr.ssa Marianna Martino (dottorando di ricerca), ha partecipato alla stesura di una revisione sulla gestione clinica dell'eccesso di glucocorticoidi (sia esogeno che endogeno) nel periodo pandemico, attualmente pubblicato sulla rivista *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* (Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. Guarnotta V, Ferrigno R, Martino M, Barbot M, Isidori AM, Scaroni C, Ferrante A, Arnaldi G, Pivonello R, Giordano C. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Oct 6:1-12. doi: 10.1007/s11154-020-09598-x. Online ahead of print. PMID: 33025384).

La gestione clinica di pazienti fragili affetti da osteoporosi severa e secondaria ha portato la responsabile del Centro osteoporosi della Clinica di Endocrinologia, la Dr.ssa Gilberta Giacchetti (Dirigente Medico-professore a contratti), supportata dal Dr. Gianmaria Salvio (Dottorando di ricerca UNIVPM) e dal Prof. Giancarlo Balercia, insieme agli specializzandi Dr. Claudio Gianfelice, Dr.ssa Firmani Francesca e Dr. Stefano Lunetti, a studiare le alterazioni del metabolismo osseo presenti nelle malattie infiammatorie, da cui è derivata la pubblicazione, sulla rivista *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, di una revisione sui meccanismi immunitari e ormonali implicati in questo tipo di condizioni, con particolare riferimento all'infezione da SARS-CoV-2 (Bone Metabolism in SARS-CoV-2 Disease: Possible Osteoimmunology and Gender Implications. Salvio G,

Gianfelice C, Firmani F, Lunetti S, Balercia G, Giacchetti G. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2020 Sep 1:1-7. doi: 10.1007/s12018-020-09274-3. Online ahead of print. PMID: 32904892).

Il Prof. Giorgio Arnaldi, la Dr.ssa Marianna Martino, il Dr. Gianmaria Salvio (dottorando di ricerca) e gli specializzandi Dr.ssa Nairus Aboud, Dr.ssa Giulia Giancola, Dr. Alessandro Ciarloni hanno condotto uno studio trasversale monocentrico su 121 soggetti affetti da insufficienza surrenalica (40 primitiva, 81 secondaria) per indagare la suscettibilità di questi soggetti all'infezione da SARS-CoV-2 e per studiare l'impatto della pandemia sul rischio di crisi surrenaliche e sulla qualità di vita utilizzando un questionario costruito ad hoc ("CORTI-COVID") (*Impact of COVID-19 pandemic on psychophysical stress in patients with adrenal insufficiency: the CORTI-COVID study.* Martino M, Aboud N, Cola MF, Giancola G, Ciarloni A, Salvio G, Arnaldi G. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):1075-1084. doi: 10.1007/s40618-020-01422-2. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32946078)

Durante la prima fase pandemica, la Dr.ssa Gilberta Giacchetti ha coordinato una survey telefonica a cui hanno aderito circa 900 pazienti affetti da osteoporosi. Da ciò è derivato l'articolo "Remote management of osteoporosis in the first wave of the covid-19 pandemic", scritto dal Dr. Gianmaria Salvio, al quale hanno collaborato il Dr. Claudio Gianfelice, la Dr.ssa Francesca Firmani, il Dr. Stefano Lunetti, la TSRM Rossella Ferroni e il Prof. Giancarlo Balercia,); studio trasversale che ha coinvolto quasi 900 pazienti afferenti all'ambulatorio Osteoporosi della Clinica di Endocrinologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, volto a studiare la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 e a verificare l'aderenza ai trattamenti farmacologici in atto per l'osteoporosi. Il lavoro è in attesa di valutazione per essere pubblicato.

È inoltre in fase di valutazione per

una successiva pubblicazione l'articolo "Sodium alterations impair the prognosis of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia" (Marianna Martino, Paolo Falcioni, Giulia Giancola, Alessandro Ciarloni, Gianmaria Salvio, Francesca Silveti, Augusto Tacaliti, Giorgio Arnaldi): studio retrospettivo che ha analizzato l'andamento dei livelli plasmatici di sodio durante le prime 3 settimane di ricovero in una popolazione di 117 pazienti ricoverati per COVID-19 presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona.

COVID e cancro: la ricerca non si ferma

Rossana Berardi

L'emergenza coronavirus ha rappresentato un vero e proprio tsunami per tutte le Oncologie del nostro Paese. L'Oncologia è stata profondamente segnata dall'emergenza COVID19, anche perché i pazienti colpiti da tumore sono fragili e se contraggono il virus la mortalità è quasi triplicata rispetto alla popolazione generale.

Abbiamo affrontato questo periodo davvero difficile, così come tutti i sanitari, con assoluta dedizione e prontezza di risposta, e in particolare, abbiamo continuato a garantire i controlli e le terapie mediche ai pazienti oncologici, ma anche a perseguire la mission della ricerca.

Proprio in questi mesi, infatti, abbiamo sviluppato e condiviso progetti di ricerca innovativi, tra cui studi pubblicati su prestigiose riviste internazionali. Alcuni di questi hanno valutato l'impatto della pandemia sul disagio sociale, professionale e psicologico degli operatori e dei pazienti.

In particolare una survey promossa dalla Clinica Oncologica dell'Università Politecnica delle Marche - A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona nella I fase della pandemia, e condotta su circa 400 oncologi in

tutte le Regioni italiane ha dimostrato come a livello nazionale ben il 93,5% delle oncologie sia stato costretto a ripensare l'attività clinica. L'organizzazione complessiva ha retto l'urto della pandemia, visto che per il 63,7% degli oncologi gli ospedali hanno garantito la continuità terapeutica (ad esempio con canali comunicativi alternativi come videochiamate) e, per il 58%, i centri hanno saputo gestire le risorse disponibili in maniera efficiente. Fa riflettere, però, che il 35% degli oncologi non sia stato informato o abbia ricevuto poche indicazioni sulle procedure e sulle raccomandazioni da seguire per affrontare l'emergenza. Anche la formazione su questi aspetti è stata assente o scarsa, come affermato dal 55% degli specialisti. Con una chiara conseguenza: il 56% degli oncologi ha ritenuto che il percorso terapeutico dei pazienti, in questa fase, sia stato qualitativamente inferiore rispetto al periodo precedente alla pandemia.

Tuttavia, se si confrontano i dati raccolti tra i 130 operatori marchigiani con quelli ottenuti dalle risposte degli operatori in oncologia delle altre regioni italiane, non si può non esprimere soddisfazione per come l'oncologia marchigiana abbia saputo far tesoro dell'esperienza delle altre regioni e abbia offerto una buona risposta terapeutica ai bisogni dei pazienti. Dall'analisi dei dati emerge, infatti, che gli operatori marchigiani ritengono che le risorse disponibili siano state gestite in maniera efficiente (71,43%) e che le informazioni e la formazione ricevute circa le procedure da seguire siano state utili e tempestive, pur in presenza di difficoltà determinate dalla situazione. Se circa 1 su 3 ritiene di non aver ricevuto informazioni e formazione adeguata per gestire l'emergenza, nelle Marche solo 1 su 4 ritiene di aver avuto problemi in tal senso.

Un'ulteriore ricerca è stata condotta per analizzare il disagio sociale degli operatori in questa fase, con il network di Women for Oncology Italy. Su un campione di 600 ope-



Figura 1 - Rossana Berardi nella Pink Room della Clinica



Figura 2 - La Clinica Oncologica di Ancona in marche

ratori sanitari, è emerso oltre l'82% si sentiva maggiormente esposto alla possibilità di contrarre il virus a causa della professione e il timore del contagio era rivolto soprattutto ai propri familiari: il 72,6% degli intervistati reputava, infatti, di poter esporre a questo rischio anche i propri partner, figli e genitori.

Per questo, il 30% dei professionisti della sanità ha scelto di vivere lontano dai familiari per evitare il

rischio di trasmissione domestica. Questi studi sono stati i primi promossi in corso di pandemia da COVID negli operatori sanitari in ambito oncologico in Italia e hanno fatto davvero riflettere.

Parallelamente sempre da Ancona è partita un'ulteriore indagine condotta su oltre 700 pazienti oncologici, provenienti da tutto il territorio nazionale, nella consapevolezza dell'importanza di analizz-

zare e misurare...sempre!

I malati di cancro hanno promosso l'oncologia italiana per la gestione dell'emergenza Covid. Il 93% dei pazienti ha, infatti, dichiarato che lo staff sanitario è stato sempre raggiungibile via telefono o mail in questi ultimi mesi. Otto malati su dieci hanno ritenuto che il personale medico-sanitario abbia dato la giusta attenzione alle loro ansie e preoccupazioni relative alla pandemia. I giudizi espressi dai pazienti sono stati largamente positivi sia per quanto riguarda il rispetto delle regole di sicurezza che il livello di assistenza garantito.

Per essere vicini anche "a distanza" abbiamo ideato nuove modalità di consulto da remoto, analizzando le preferenze di 587 pazienti e dimostrando che gli stessi hanno apprezzato la possibilità di ricevere prestazioni in modalità innovative e a distanza durante la pandemia, laddove possibile.

Dopo i primi mesi dall'inizio della pandemia, ci siamo sempre più resi conto del cambio di prospettiva: per questo, già nel periodo luglio-ottobre è stata istituita la procedura TACCO ("Test sierologici per Anticorpi anti-SARS-CoV-2"). Sono stati sottoposti a test sierologico rapido "pungidito" (GCCOV-402a) tutti i pazienti afferenti presso la Clinica e tutto il personale sanitario operante presso la struttura, allo scopo di valutare l'incidenza di positività sierologica nella popolazione testata. Al momento della prima analisi (18 ottobre 2020) 10 pazienti su 881 (1,1%) sono stati rinvenuti positivi al test sierologico anticorpale rapido GCCOV-402a e il loro accesso alla struttura ospedaliera è stato pertanto consentito solo dopo essersi accertati dell'assenza di infezione in corso. Tali dati ci hanno permesso di fotografare la realtà epidemiologica della Pro-

vincia di Ancona e della Regione Marche nel periodo considerato (luglio-ottobre 2020), che è stato caratterizzato da un temporaneo calo della curva dei contagi.

La pandemia ci ha anche sospinto a collaborare e condividere le esperienze, nella consapevolezza di vivere un periodo in cui episteme, il sapere certo ed incontrovertibile, non c'è. Da qui sono nate collaborazioni internazionali, per cercare di acquisire informazioni attraverso la ricerca scientifica.

Abbiamo contribuito fattivamente al TERAVOLT – acronimo per Thoracic cancerS international coVid 19 cOLlaboraTion – una raccolta internazionale di dati su pazienti con neoplasie toraciche e i loro esiti nell'era della pandemia COVID-19. Lo scopo è stato quello fornire dati per guidare gli oncologi nella gestione dei pazienti con tumori toracici e aiutare la comunità medico-scientifica a comprendere i fattori di rischio di morbilità e mortalità per il nuovo coronavirus.

Lo studio ha evidenziato come le persone con tumore del polmone, colpite da Covid-19, abbiano avuto meno possibilità di accedere alle terapie intensive (8,3%) rispetto agli altri pazienti oncologici (26%) durante la pandemia. Con una netta differenza nella mortalità, pari al 35% nel carcinoma del polmone e al 13% nelle altre neoplasie.

Questi sono solo alcuni degli oltre 60 lavori condotti dal team della Clinica Oncologica (figura 2), che ho il privilegio e l'onore di coordinare e grazie al prezioso supporto dell'Università Politecnica delle Marche e dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona. La ricerca clinica e quella traslazionale, che caratterizzano le nostre linee, non possono prescindere da un continuo e interscambiabile "contagio positivo", quello delle idee e delle

collaborazioni, con l'obiettivo di far ricerca al servizio di chi soffre e ha bisogno di noi.

Da ogni crisi nasce una opportunità è il pluricitato slogan e nel nostro caso è stato letteralmente messo in pratica.

Il coronavirus lo batteremo, ne siamo certi, ma la battaglia contro i tumori è ancora lunga e dobbiamo vincere anche questa!

1. Scientia Potentia Est: How the Italian World of Oncology Changes in the COVID-19 Pandemic. Zelmira Ballatore, Lucia Bastianelli, Filippo Merloni, Nicoletta Ranallo, Luca Cantini, Giulia Marcantognini, Rossana Berardi. JCO Glob Oncol 2020; 1017-1023.

2. Social distress and gender imbalance among Health Care Professionals during the first wave of COVID-19 pandemic in Italy. Berardi R, Torniai M, Cona MS, Cecere F, Chiari R, Guarneri V, La Verde N, Locati L, Lorusso D, Martinelli E, Giannarelli D. & Garassino M. On behalf of Women for Oncology Italy. ESMO open, 2021.

3. Cancer patient perspective during COVID-19 pandemic. Zelmira Ballatore, Filippo Merloni, Nicoletta Ranallo, Lucia Bastianelli, Francesca Vitarelli, Luca Cantini, Giulia Ricci, Benedetta Ferretti, Paolo Alessandrini, Michela Del Prete, Silvia Chiorrini, Mobin Safi, Rita Ficarelli, Giovanni Benedetti, Luca Faloppi, Massimo Marcellini, Rosa Stoico, Rossana Berardi. Psycho-Oncology, 2021 (in press)

4. Technology-mediated communication with patients is a challenge for oncologists in the digital and pandemic era... and the winner is WhatsApp! Mariangela Torniai, Giulia Marcantognini, Iaria Fiordoliva, Giulia Mentrasti, Veronica Agostinelli, Alessandra Pagliacci, Rossana Berardi and Michele Caporossi. Clin Cancer Res 2020 (abstr. PO-039)

5. Seroprevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Cancer Patients Undergoing Active Systemic Treatment: A Single-Center Experience from the Marche Region, Italy. Luca Cantini, Lucia Bastianelli, Alessio Lupi, Giada Pinterpe, Federica Pecci, Giovanni Belletti, Rosa Stoico, Francesca Vitarelli, Marco Moretti, Nicoletta Onori, Riccardo Giampieri, Marco Bruno Luigi Rocchi and Rossana Berardi. Journal of Clinical Medicine 2021

6. Marina Chiara Garassino, Jennifer G Whisenant, Li-Ching Huang, Annalisa Trama, Valter Torri, Francesco Agustoni, Javier Baena, Giuseppe Banna, Rossana Berardi, et al. on behalf of the TERAVOLT investigators. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. Lancet Oncology, 2020

La gestione della allergia al veleno di imenotteri durante la pandemia da COVID-19

Maria Beatrice Bilò

Introduzione

La pandemia da Covid-19, anche nel settore allergologico, ha determinato la necessità di stabilire una priorità nelle attività diagnostico-terapeutiche, soprattutto nella fasi di maggiore diffusione del virus, e ha ridisegnato l'interazione medico-paziente (Izquierdo-Domínguez A et al, *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021). In linea generale si è cercato di adottare un comportamento differenziato tenendo conto sia del rischio (più o meno alto) di contrarre l'infezione in ambiente ospedaliero sia della condizione di controllo della patologia allergica, procrastinando le visite e privilegiando il contatto telefonico o laddove possibile il contatto telematico in caso di patologie allergiche controllate (Pfaar O et al, *Allergy* 2021). In caso di patologie gravi, come le reazioni anafilattiche, si è proceduto comunque ad eseguire visite face to face, adottando tutte le norme precauzionali stabilite (Bilò MB et al, *Allergy* 2021). Le reazioni anafilattiche, a volte fatali, possono essere dovute a farmaci, alimenti o veleno di imenotteri (Bilò MB et al, *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021; Bilò MB et al, *Allergy* 2020); si parla di anafilassi idiopatica laddove non sia stato possibile individuare il fattore trigger, nonostante siano stati eseguiti tutti gli approfondimenti più idonei anche allo scopo di individuare le cause più rare (Bilò MB et al, *Clin Exp Allergy.* 2019). Non sono ancora disponibili informazioni epidemiologiche sulla prevalenza dell'anafilassi durante la pandemia. Dal punto di vista fisiopatologico, sembra che sia trascurabile l'impatto della infezione da Sars-Cov2 sulla attivazione dei mastociti, che come è noto rappresentano le cellule effettrici dell'ana-

filassi. Inoltre a causa del lockdown le persone sono state costrette ad una vita più sedentaria per un lungo periodo, con riduzione della vita sociale, della convivialità con possibile riduzione del rischio di esporsi ad agenti trigger. Un importante cofattore nel determinismo e nella gravità dell'anafilassi, come l'esercizio fisico, è stato ridotto per molto tempo. E infine non possiamo escludere che la gestione dell'anafilassi possa essere stata ostacolata dalla paura o dal reale rischio di infezione in caso di accesso al Pronto Soccorso o di ospedalizzazione (Senna G et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020).

La gestione della anafilassi da veleno di imenotteri

Alcuni autori americani (Casale TB et al, *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020) hanno sottolineato la possibilità di una gestione domiciliare delle reazioni anafilattiche da parte del paziente e dei suoi familiari. Hanno suggerito di dotare il paziente di un device aggiuntivo di adrenalina autoiniezzabile e sollecitarlo ad acquistare un misuratore di pressione e un saturimetro. Lo specialista a sua volta dovrebbe, attraverso la telemedicina, condividere con il paziente e i suoi familiari un "action plan" per il riconoscimento dei sintomi dell'anafilassi e la sua gestione soprattutto nel caso di sintomi lievi, sollecitando il ricorso all'ospedale in caso di pregresse reazioni gravi. Nel settore specifico della allergia al veleno di imenotteri, con alcuni esperti italiani abbiamo deciso di condividere la nostra esperienza, proponendo una serie di suggerimenti che potrebbero essere utilizzati anche in situazioni diverse da quelle pandemiche (Bilò MB et al, *Allergy* 2021) (figura n.1). La prescrizione della adrenalina autoniettabile o la sua sostituzione a seguito della sua scadenza rappresenta un atto medico insostituibile, così come l'educazione del paziente al suo utilizzo, quest'ultima preferibilmente tramite telemedicina in epoca COVID-19. La prosecuzione della immunoterapia specifica (VIT) dovrebbe essere salvaguardata anche in fase pandemi-

ca, dal momento che rappresenta il presidio salvavita per i pazienti con reazioni allergiche gravi, essendo l'unica terapia in grado di modificare la storia naturale della malattia, di proteggere i pazienti da reazioni future e di garantire la protezione anche dopo la sospensione di un trattamento durato per almeno 5 anni (Bilò MB et al, *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019; Bilò MB et al. *Clin Transl Allergy* 2019). La prosecuzione della VIT viene fortemente suggerita nei pazienti affetti da malattie dei mastociti, in quanto esse rappresentano un fattore di rischio per comparsa di nuove reazioni anafilattiche alla sospensione del trattamento.

Nei pazienti che abbiano eseguito un periodo di VIT di almeno 5 anni e non abbiano fattori di rischio per relapse, è invece possibile considerare la possibilità di interrompere la terapia, oppure allungare gli intervalli tra le somministrazioni (senza superare 12 settimane), oppure, in caso di buona tolleranza, affidare il paziente al suo Medico di Medicina Generale per la gestione della fase di mantenimento, qualora questi abbia acquisito competenze nel settore.

In caso di reazioni anafilattiche severe, pur in presenza di pandemia, appare opportuno iniziare la VIT il prima possibile, perché la sola disponibilità di adrenalina autoniettabile potrebbe non essere sufficiente a prevenire una ulteriore grave reazione alla ripuntura. In questo caso, in centri specializzati è preferibile utilizzare protocolli di desensibilizzazione "ultra-rapidi" che consentono di raggiungere la protezione in pochissimi giorni (Bilò MB et al, *Allergy* 2021).

(Ripreso da: *Treating venom allergy during COVID-19 pandemic*, Bilò MB^{1, 2}, Pravettoni V2, Mauro M3, Bonadonna P4. *Allergy.* 2021 Mar;76(3):949-950. 1) Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy 2) Allergy Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital of Ancona, Ancona, Italy 3) U.O.C. General Medicine – Immunology and Allergology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy 4) U.O.S. Al-

lergology - Sant'Anna Hospital, ASST Lariana, Como, Italy 5) U.S.D. Allergy Unit, Integrated University-Hospital of Verona, Verona, Italy)

Sicurezza ed aderenza della immunoterapia specifica con veleno di imenotteri

La pandemia da COVID-19 ha causato a volte lunghi periodi di interruzione della VIT, con la difficoltà da parte dello specialista di decidere la modalità con cui proseguire il trattamento, senza dovere riprendere il trattamento da capo. Purtroppo, al momento attuale, nessuna Linea Guida o Documento di Consenso contemplano suggerimenti in tal senso.

Abbiamo quindi raccolto, in modo prospettico, i dati della nostra esperienza presso la SOSD di Allergologia della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona sulla ripresa della VIT dopo un lungo periodo di interruzione causa COVID-19, senza ricominciare ex novo il trattamento (che avrebbe comportato dispendio di tempo e di denaro), tenendo in considerazione i potenziali fattori di rischio per reazioni avverse da VIT. La data di ripresa della VIT è stata decisa sulla base del potenziale profilo di rischio del singolo paziente, tenendo in considerazione in particolare l'età, le comorbidità, i trattamenti farmacologici concomitanti, la gravità della reazione all'esordio, la tipologia di veleno cui il paziente era risultato allergico. Sono state quindi eseguite analisi di correlazione per individuare potenziali fattori di rischio per reazioni avverse da VIT.

Il primo risultato ottenuto è riferito alla aderenza al trattamento: su 292 pazienti in terapia di mantenimento, solo il 9.6% ha interrotto la VIT, il 30% ha ritardato il suo appuntamento rispetto alla data prestabilita, mentre il 61% ha rispettato l'appuntamento originario nonostante la pandemia. Pur escludendo i pazienti che non hanno rispettato la data prestabilita per il dosaggio di mantenimento, l'aderenza alla VIT appare quindi piuttosto alta, anche considerando che l'unico studio presente in letteratura sull'argomento (Bilò MB et al, J Allergy Clin Immunol Pract. 2016)

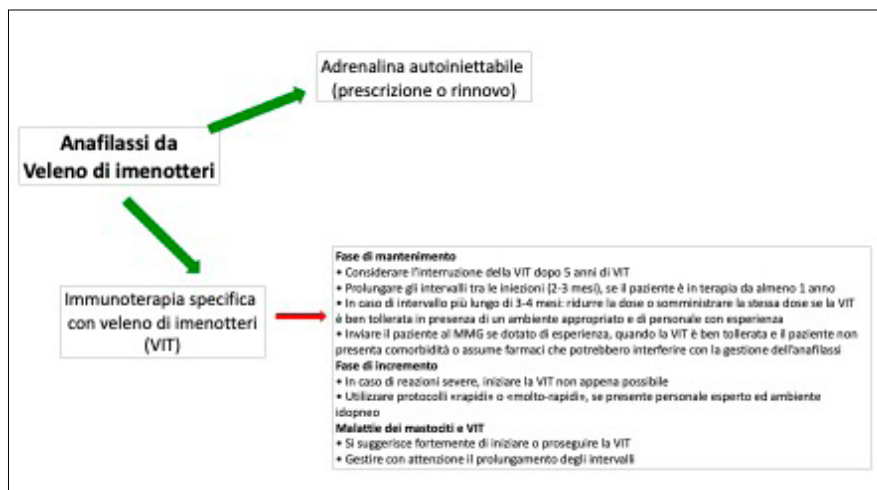


Figura 1 - Ruolo dell'Allergologo/Immunologo nella prevenzione della anafilassi da veleno di imenotteri durante la pandemia da COVID-19.

riporta una percentuale di aderenza dell'83,7% al 5° anno di terapia.

Negli 87 pazienti in ritardo per la terapia di mantenimento, l'intervallo pre-pandemico medio è risultato di 7 settimane. L'intervallo di mantenimento medio post-pandemico (ovvero la durata complessiva della interruzione della VIT a causa della pandemia) è stato di $15,5 \pm 3,3$ weeks: ≥ 4 mesi nel 56% dei pazienti, con la maggiore durata nell'8% dei pazienti (≥ 5 mesi, massimo di 22 settimane). Il ritardo medio (ovvero l'intervallo aggiuntivo) è stato di $8,5 \pm 3,1$ settimane: ± 2 months nel 59% dei pazienti (massimo: 16 settimane) (figura n.2)

La ripresa della vaccinazione è stata effettuata in una unica mattinata in

86 pz, raggiungendo nella maggior parte il dosaggio protettivo di 100 mcg di veleno, attraverso 3-4 iniezioni.

Solo 3 pazienti (pari al 3,4%) hanno sviluppato reazioni sistemiche lievi (modesto prurito orale, palmare e plantare nel primo caso, lieve rinocongiuntivite e tosse nel secondo e dolori simil-mestruali nel terzo).

L'analisi statistica dei dati, che ha tenuto conto sia delle caratteristiche dei pazienti che hanno sviluppato una reazione sistemica, sia del profilo di rischio individuale, ha portato ad identificare potenziali fattori di rischio per reazioni indesiderate dopo lunga interruzione nelle seguenti situazioni: allergia al veleno di ape, severità della reazione all'e-

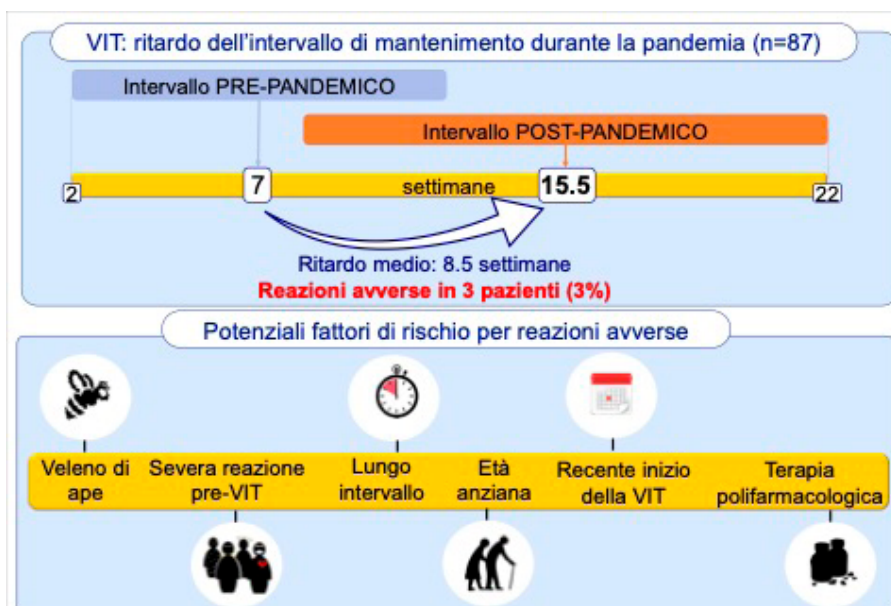


Figura 2 - Prolungamento degli intervalli nella VIT e potenziali fattori di rischio per reazioni avverse.

sordio (pre-VIT), età avanzata del paziente, trattamento polifarmacologico, recente inizio della VIT e lungo intervallo di tempo intercorso rispetto alla ultima somministrazione (figura n.2).

In conclusione, nella pratica clinica un lungo ritardo tra due somministrazioni di VIT può essere sicuro e ben tollerato, fatta eccezione per le situazioni sopracitate. Quindi è possibile evitare una ripresa ex novo della VIT nella maggior parte dei casi, con vantaggi in termini di aderenza del paziente e di costi. Questa procedura appare utile da applicare in caso di lunghi ritardi della VIT, purché imprevedibili e non evitabili, come è stato nel periodo pandemico. (Estratto da: *Safety and Adherence to Venom Immunotherapy During COVID-19 Pandemic*,

Bilò MB1, 2, Braschi MC1, Piga MA1, Antonicelli L1, Martini M1. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Feb;9(2):702-708. 1) Department of Clinical and Molecular Sciences, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy 2) Allergy Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital of Ancona, Ancona, Italy)

Conclusioni

Anche nel settore allergologico la pandemia da Covid-19 ha inciso in maniera significativa sulla pratica clinica quotidiana, annullando o procrastinando le prestazioni relative alle patologie meno severe. Al contempo ha fornito opportunità di crescita, come evidenziato dalla necessità di ridefinire il rapporto medico-paziente, avvalendosi della tecnologia (telemedicina). Ha inoltre sottolineato il ruolo dell'allergologo ed immunologo clinico nella gestione di alcune importanti patologie respiratorie ed allergiche, in particolare nelle reazioni gravi, come quelle da allergia al veleno di imenotteri.

BIBLIOGRAFIA

1. Bilò MB, Corsi A, Martini M, Penza E, Grippo F, Bignardi D. Fatal anaphylaxis in Italy: Analysis of cause-of-death national data, 2004-2016. *Allergy.* 2020;75:2644-2652.
2. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Corsi A, Antonicelli L. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021;53(1):4-17.
3. Bilò MB, Corsi A, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Quercia O, Mauro M, Novembre E, Micheletti R, Papa R. Development of a model care pathway for the management of Hymenoptera venom allergy: evidence-based key interventions and indicators. *Clin Transl Allergy.* 2020; 4:10:8.

4. Bilò, M B; Pravettoni, V; Bignardi, D; Bonadonna, P; Mauro, M; Novembre, E; Quercia, O; Cilia, M; Cortellini, G; Costantino, M T; Cremonese, L; Rizzini, F L; Macchia, L; Marengo, F; Murzilli, F; Patella, V; Reccardini, F; Ricciardi, L; Ridolo, E; Romano, A; Savi, E; Schiavino, D; Severino, M; Pastorello, E A. Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;49:942-952.

5. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Mohamed OE, Krishna MT. Idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2019;49:942-952.

Strategie di trattamento per l'ipossia severa nei pazienti con polmonite grave COVID-19

Andrea Carsetti, Abele Donati

Il virus SARS-CoV-2 è responsabile di un'infezione polmonare che nel 5% circa dei casi richiede il ricovero in terapia intensiva e ventilazione meccanica invasiva.

Il supporto respiratorio dei pazienti con insufficienza respiratoria grave da COVID-19 non responsiva a ossigenoterapia convenzionale o ventilazione non invasiva prevede la ventilazione meccanica invasiva mediante intubazione tracheale. Tra le strategie cardine del trattamento dell'ARDS, rientrano il blocco neuromuscolare per le prime 24-48 ore e la ventilazione in posizione prona. Utile sembra essere anche l'inalazione di ossido nitrico (iNO), un vasodilatatore polmonare in grado di migliorare l'ossigenazione grazie all'ottimizzazione del rapporto ventilazione/perfusione polmonare.

La ventilazione in posizione prona si è dimostrata in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con ARDS classica quando prati-

cata per periodi di almeno 16 ore continuative al giorno ed è stata ampiamente utilizzata anche nei pazienti gravi COVID-19. Il meccanismo alla base della migliore ossigenazione in posizione prona è principalmente dovuto al migliore rapporto ventilazione/perfusione, con una migliore espansione e ventilazione delle regioni dorsali atelettasiche. Il gruppo di ricerca della Clinica di Anestesia e Rianimazione ha evidenziato, per la prima volta, come nei pazienti COVID-19 prolungare il periodo di ventilazione prona oltre le consuete 16 ore possa offrire vantaggi sia in termini di miglioramento dell'ossigenazione, sia in termini di riduzione dei cicli di pronazione necessari ai fini della stabilizzazione del quadro clinico (Carsetti et al. *Crit Care* 2020).

Tuttavia, nei casi di polmonite grave COVID-19 con ipossia refrattaria ai trattamenti convenzionali (ventilazione meccanica protettiva, blocco neuromuscolare, ventilazione in posizione prona) si rende necessaria l'ossigenazione extracorporea (ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation). Ai fini del sostegno della funzione polmonare, tale metodica consiste nel prelevare il sangue venoso del paziente e restituirlo, sempre nel sistema venoso (ECMO veno-veno), dopo averlo ossigenato e aver eliminato l'anidride carbonica (figura 1). Le componenti del circuito ECMO sono: due cannule di grosso calibro (21-25 Fr), una pompa centrifuga, l'ossigenatore a membrana e il miscelatore dei gas freschi. All'interno dell'ossigenatore, la membrana è attraversata da un lato dal sangue del paziente e dal versante opposto da un flusso di gas freschi (costituito, nelle fasi iniziali del trattamento, da ossigeno puro). La configurazione più frequentemente utilizzata è quella femoro-giugulare (Fig. 1), che prevede il posizionamento di una cannula 25 Fr in vena femorale (mediante tecnica percutanea) la cui estremità distale raggiunge la giunzione atrio-cavale per ottenere un drenaggio venoso ottimale. La

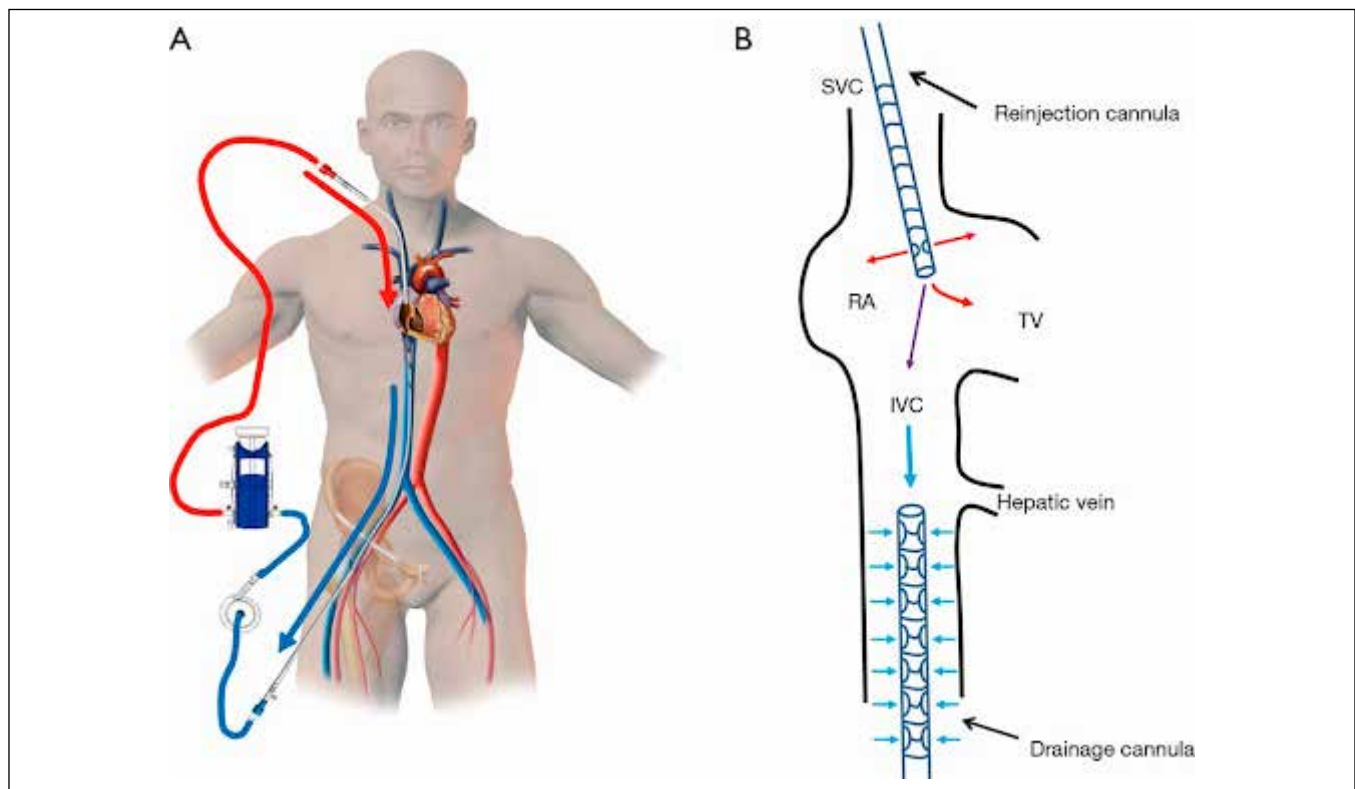


Figura 1 - ECMO veno-venosa in configurazione femoro-giugulare

cannula di re-infusione 21 Fr viene solitamente posizionata in vena giugulare interna destra. La capacità di ossigenazione e rimozione dell'anidride carbonica dipende principalmente dal flusso di sangue che attraversa la membrana e dal flusso di gas freschi. Il contatto del sangue con gli elementi del circuito extracorporeo è responsabile di una reazione infiammatoria e dell'innesco dei meccanismi coagulativi. È dunque necessario mantenere un'anticoagulazione sistemica mediante eparina durante tutto il trattamento per evitare fenomeni trombotici.

Un flusso di sangue pari a circa 4-5 l/min consente di sostituire la funzione polmonare con la possibilità di ridurre le pressioni di ventilazione e limitare il danno indotto dalla stessa ventilazione meccanica. L'obiettivo del trattamento ECMO è infatti quello di mettere il polmone "a riposo" attraverso la riduzione del volume corrente erogato (ventilazione ultra-protettiva), della pressione transpolmonare (pressione di stiramento), della frequenza respiratoria e della FIO₂. Nel momento in cui la funzione polmo-

nare inizia a migliorare, il supporto ECMO viene progressivamente ridotto fino a sospensione.

L'ECMO, effettuata soltanto nei centri altamente specializzati nel trattamento dell'insufficienza respiratoria, è dunque una metodica altamente invasiva che può essere gravata anche da complicanze importanti, prima fra tutte le complicanze emorragiche legate alla terapia anticoagulante. La selezione del paziente deve essere quindi accurata, con un'attenta valutazione delle indicazioni e controindicazioni.

In accordo con le linee guida ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), il supporto ECMO nel paziente COVID-19 trova indicazioni nei seguenti casi:

- PaO₂/FIO₂ <60 mmHg per >6 ore
- PaO₂/FIO₂ <50 mmHg per >3 ore
- pH <7.20 con PaCO₂ >80 mmHg per >6 ore

Le controindicazioni principali sono invece l'età avanzata, ventilazione meccanica prolungata, presenza di comorbidità significative, insufficienze d'organo severe,

lesioni neurologiche importanti, controindicazione all'anticoagulazione sistemica.

Attualmente, la SOD Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale, Respiratoria e del Trauma Maggiore dell'AOU Ospedali Riuniti di Ancona è l'unico centro regionale di riferimento per il trattamento ECMO dell'insufficienza respiratoria acuta.

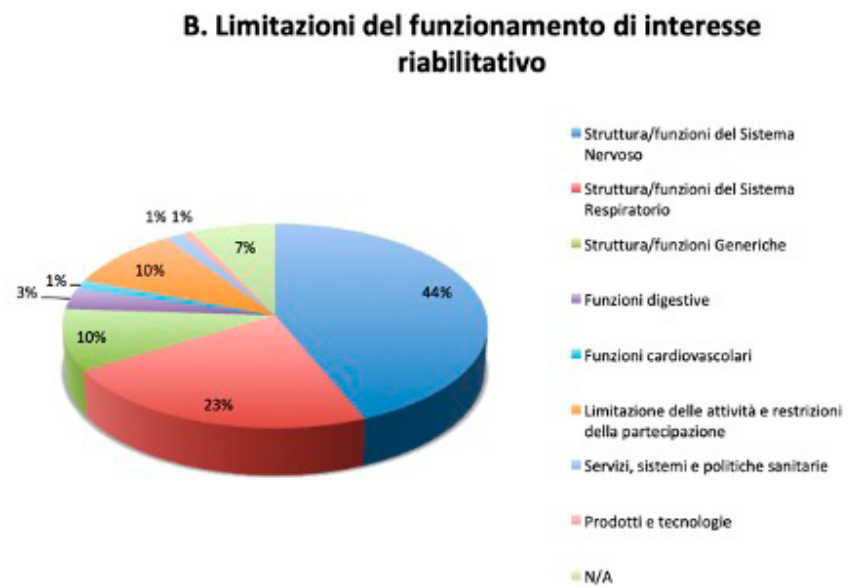
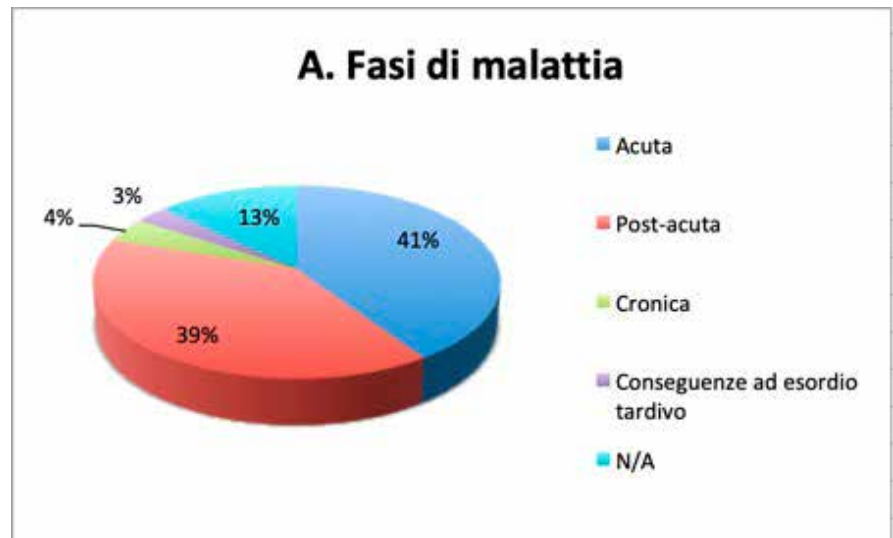
Dall'inizio della pandemia, la Clinica di Anestesia e Rianimazione ha trattato 207 pazienti COVID in ventilazione meccanica. I trattamenti ECMO sono stati 44 (21%). Di questi, 39 pazienti (89%) provenivano da altre terapie intensive della Regione (1 paziente da fuori Regione), che sono stati trasferiti in Ancona proprio per la necessità di tale trattamento. L'età media dei pazienti in ECMO era di 62 (±12) anni. La mortalità dei pazienti in ECMO è risultata del 43%, in linea con i dati riportati dalla letteratura internazionale. Le cause più frequenti di morte sono state lo shock settico e l'insufficienza multiorgano. Tra le complicanze, le più frequenti sono stati i sanguinamenti minori.

Revisione sistemica rapida e “viva”, aggiornata su base mensile, sui bisogni di riabilitazione correlati a infezione da COVID-19

Maria Gabriella Ceravolo,
Elisa Andrenelli

A poco più di un anno di distanza dalla diffusione della pandemia da COVID-19 in Italia e nel mondo, riteniamo importante fare un bilancio di quanto abbia prodotto la letteratura scientifica. Superato lo shock iniziale di doversi confrontare con una sfida, senza precedenti per i sistemi sanitari nazionali, che ha messo a dura prova l’assistenza erogata anche nei Paesi economicamente e culturalmente più avanzati, molti ricercatori hanno risposto all’esigenza di produrre rapidamente evidenze di efficacia degli interventi clinici, al fine di informare il processo decisionale e supportare l’assistenza. La necessità di produrre rapidamente una sintesi delle evidenze è apparsa imperativa anche nel campo della riabilitazione, disciplina che, in accordo alla definizione prodotta dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), rappresenta una “strategia sanitaria essenziale”, quanto lo sono gli interventi di promozione, prevenzione, trattamento e cure palliative.

All’inizio della pandemia, la richiesta da parte della comunità scientifica di ricevere informazioni tempestive sull’impatto di COVID-19 sulle attività di riabilitazione ha promosso una iniziativa congiunta della OMS e di Cochrane Rehabilitation, denominata REH-COVER (Rehabilitation COVID-19 Evidence-based Response) Action, che ha prodotto, tra i suoi interventi, l’avvio di una revisione sistemica (SR) rapida e aggiornata in



La Figura 1 mostra la distribuzione degli studi in accordo alle fasi di malattia (A) e alle limitazioni del funzionamento di interesse riabilitativo (B)

tempo reale (living) (RLSR) delle evidenze disponibili, che potesse catturare l’impatto della pandemia in termini di disabilità emergente e di organizzazione dell’assistenza riabilitativa. Le rapid SR e living SR non rappresentano una novità per Cochrane, che ne fornisce le seguenti definizioni: una rapid SR è “una forma di sintesi della conoscenza che accelera il processo di conduzione di una revisione sistemica tradizionale, semplificando o omettendo metodi specifici per produrre prove per le parti interessate in modo efficiente sotto il profilo delle risorse”. Una living SR è una “revisione sistemica

che viene continuamente aggiornata, incorporando nuove prove rilevanti non appena diventano disponibili”. La pandemia ha reso necessario combinare le due sfide, che la RLSR di Cochrane Rehabilitation ha raccolto. La prima edizione della RLSR sui bisogni riabilitativi correlati alla pandemia da COVID-19 è stata pubblicata il 22 aprile 2020 ed ha riportato i contenuti di tutta la letteratura pertinente, pubblicata da Dicembre 2019 al 31 marzo 2020, applicando un approccio poco selettivo e includendo, per lo più, “position papers” o “opinioni di esperti” sull’argomento¹. Dal mese di giugno 2020,

la metodologia di ricerca è stata aggiornata, restringendo i criteri di inclusione alla selezione di studi primari, e dando così avvio alla seconda edizione della RLSR, aggiornata mensilmente²⁻³. Le novità di questa seconda edizione hanno riguardato:

- una definizione dei quesiti di ricerca, secondo l'approccio PICO
- una classificazione delle evidenze in accordo con OCEBM-Oxford 2011 Levels of Evidence⁴.

- il coinvolgimento di uno Steering Committee multi-professionale internazionale nel panel di autori.

Dal 1 dicembre 2019 al 28 febbraio 2021⁴, le nostre RLSR hanno identificato 7084 lavori, estraendone 266, descritti in dettaglio in una Tabella pubblicata sul sito Cochrane (https://tr.im/rr_dyn) e collegata ad una Mappa delle evidenze (https://rehabilitation.cochrane.org/sites/rehabilitation.cochrane.org/files/public/uploads/covid/evim-map_table.html) che si aggiorna periodicamente. Circa il 50% dei lavori selezionati è pubblicato da ricercatori europei, circa i 2/3 dei lavori corrispondono ad un livello di evidenza 4 (studi descrittivi), mentre il restante 1/3 ad un livello di evidenza 3 (studi osservazionali analitici). L'86% delle evidenze selezionate descrive l'epidemiologia della disabilità emergente nei soggetti malati di COVID-19, in fase acuta, post-acuta e cronica, il restante 14% descrive l'efficacia di interventi riabilitativi finalizzati al trattamento di soggetti con COVID-19 o l'allestimento di speciali modelli organizzativi dell'assistenza riabilitativa in risposta alla sfida pandemica.

REFERENZE:

1. Ceravolo MG, de Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Negrini S. Systematic rapid "living" review on rehabilitation needs due to COVID-19: update to March 31st, 2020. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Jun;56(3):347-353. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06329-7. Epub 2020 Apr 22. Update in: *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Jun;56(3):354-360. Update in: *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Aug;56(4):508-514. PMID: 32316718.
2. Ceravolo MG, Arienti C, de Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Lazzarini SG, Patrini M, Negrini S; International Multiprofessional Steering Committee of Cochrane Rehabil-

tation REH-COVER action. Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Oct;56(5):642-651. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06501-6. Epub 2020 Jul 24. Update in: *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Sep 01; Update in: *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Dec;56(6):839-845. Update in: *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Oct 29; PMID: 32705860.

3. de Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Patrini M, Lazzarini SG, Ceravolo MG; International Multiprofessional Steering Committee of Cochrane Rehabilitation REH-COVER Action. Rehabilitation and COVID-19: a rapid living systematic review by Cochrane Rehabilitation Field updated as of December 31st, 2020 and synthesis of the scientific literature of 2020. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021 Apr;57(2):181-188. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06870-2

4. Andrenelli E, Negrini F, de Sire A, Patrini M, Lazzarini SG, Ceravolo MG; International Multiprofessional Steering Committee of Cochrane Rehabilitation REH-COVER action. Rehabilitation and COVID-19: update of the rapid living systematic review by Cochrane Rehabilitation Field as of February 28th, 2021. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021 Apr 16. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06995-1

L'attività neurochirurgica durante la pandemia da COVID-19

Mauro Dobran

La rapida diffusione della pandemia da COVID-19 alla fine del 2019 ha determinato un cambiamento radicale delle nostre abitudini quotidiane e una rimodulazione della nostra attività clinica. Per contrastare la diffusione del virus nel marzo 2020 è stato dichiarato il lockdown nazionale con distanziamento sociale, uso della mascherina, introduzione della quarantena e riorganizzazione di gran parte delle attività produttive, della scuola, degli ospedali e delle strutture amministrative anche nella regione Marche^{1,2}. Durante l'estate la circolazione del virus si attenuava, ma a novembre 2020 riprendevano a salire i contagi ed i ricoveri ospedalieri per cui veniva dichiarato un nuovo lockdown nazionale e modulato sui dati epidemiologici di ciascuna regione e siglato con colori diversi con regole più o meno

restrittive. Il nostro ospedale per concentrare le risorse sui pazienti affetti da COVID-19, rimodulava l'attività clinica assistenziale e l'attività chirurgica non urgente veniva rinviata riservando la priorità ad interventi per patologie di classe A come i pazienti oncologici^{3,4,5}.

Analizzando i periodi Febbraio-Maggio 2019 con Febbraio-Maggio 2020 (lockdown totale) e Giugno-Dicembre 2019 con Giugno-Dicembre 2020 (lockdown parziale con colori regionali) si possono fare alcune considerazioni⁶ Tab 1 e Tab 2. Anche se i numeri della patologia tumorale operata nel 2019 e nel 2020 rimanevano invariati al momento del ricovero i pazienti giungevano in condizioni neurologiche più compromesse: durante la pandemia la maggior parte dei pazienti neurochirurgici si ricoverava tramite accesso al pronto-soccorso con deficit neurologici gravi o addirittura stato di coma. Questo accesso tardivo alle strutture sanitarie era legato alla difficoltà o paura ad eseguire visite specialistiche ed accertamenti neuroradiologici immediatamente alla comparsa dei primi sintomi neurologici. Per tale motivo gli interventi neurochirurgici per neoplasie cerebrali eseguiti in regime di urgenza con accesso al pronto soccorso nel 2020 sono stati il 57,1% del totale contro il 31,1% del 2019. Nel periodo Febbraio-Maggio 2020 durante il lockdown nazionale gli interventi neurochirurgici per traumi cranici e spinali diminuivano del 64% rispetto all'anno precedente e quelli per patologie degenerative della colonna vertebrale del 62,5%. La riduzione dei traumi cranici e spinali trova spiegazione nella drastica riduzione della mobilità e delle attività produttive mentre per la riduzione degli interventi chirurgici per patologia degenerativa della colonna vertebrale occorre fare alcune riflessioni. La patologia degenerativa della colonna vertebrale provoca una sintomatologia algica più o meno invalidante e nei casi estremi deficit neurologici radicolari anche permanenti. Durante la pandemia i pazienti con lombo-

	Feb-Mag 2019	Feb-Mag 2020	N. pazienti	%
1-tumori cerebrali e spinali	45	49	4	+8.88%
2-traumi cerebrali e spinali	34	12	-22	-64%
3-patologia degenerativa spinale	56	21	-35	-62.5%
4-emorragia cerebrale	21	25	-4	-19.04%
5-idrocefalo	11	9	-2	-18.18%
6-emorragia subaracnoidea	8	3	-5	-62.5%
Totale procedure	175	119	-56	-32%

Tabella 1 - Comparazione numero di procedure chirurgiche tra i periodi Febbraio-Maggio 2019 e Febbraio-Maggio 2020

	Giugno-Dicembre 2019	Giugno-Dicembre 2020	N. pazienti	%
1- tumori cerebrali e spinali	53	66	13	24.52%
2- traumi cerebrali e spinali	62	46	-16	25.80%
3- patologia degenerativa spinale	76	66	-10	13.15%
4- emorragia cerebrale	61	53	-8	13.11%
5-idrocefalo	35	24	-11	31.42%
6-emorragia subaracnoidea	7	8	1	14.28%
Totale procedure	294	263	-31	10.5%

Tabella 2 - Comparazione numero di procedure chirurgiche tra i periodi Giugno-Dicembre 2019 e Giugno-Dicembre 2020

	Febbraio-Maggio 2019	Febbraio-Maggio 2020
tumori cerebrali ricoverati in urgenza	14/45 (31.1%)	28/49 (57.1%)
Tumori spinali ricoverati in urgenza	5/11 (45.1%)	10/13 (76.9%)
Pazienti che hanno rifiutato il ricovero	nessuno	3/28 (10.7%)

Tabella 3 - Numero di pazienti ricoverati in regime di urgenza per differenti patologie

sciatalgia e lombalgia preferivano posticipare gli esami radiologici e la visita neurochirurgica per paura di accedere alle strutture sanitarie. Inoltre la possibilità di operare solo pazienti in classe A rendeva praticamente impossibile trattare pazienti con lombosciatalgia senza deficit neurologici in atto. L'attesa per un ricovero di molti pazienti determinava un aumento percentuale di interventi chirurgici urgenti alla colonna vertebrale per comparsa di deficit neurologici da

tumore spinale non diagnosticato in tempo (76.9% nel 2020 contro il 45.1% nel 2019) e in misura minore da ernia discale lombare espulsa o stenosi del canale vertebrale lombare Tab 3. Tali dati meritano una considerazione sulle indicazioni chirurgiche in pazienti con patologie degenerative della colonna vertebrale. Nel caso dell'ernia discale lombare spesso la pressione del paziente che vuole risolvere rapidamente la sintomatologia algica porta ad eseguire una procedura

chirurgica prima ancora di avere tentato terapie farmacologiche, fisiatriche o semplicemente il riposo a letto che in molti pazienti hanno funzionato durante la pandemia. Tali considerazioni ci invitano ad essere più cauti nel porre l'indicazione chirurgica valutando meglio l'aspetto psicologico del paziente, valutando la sua elaborazione del dolore e le sue aspettative dalla procedura chirurgica. Da ricordare infine che durante l'anno 2020 alcuni pazienti affetti da ernia discale lombare con deficit neurologico hanno rifiutato il ricovero e l'intervento chirurgico per paura di accedere in ospedale.

Un altro dato interessante è stato il calo di ricoveri ed interventi neurochirurgici per pazienti affetti da emorragia subaracnoidea durante il lockdown totale nazionale di Febbraio-Maggio (-62.5% rispetto al passato). Alcuni autori hanno ipotizzato che il cambiamento dello stile di vita con minore stress abbia influito positivamente riducendo l'incidenza di rottura di aneurismi cerebrali ed angiomi⁸.

In sintesi durante il 2020 l'attività neurochirurgica si è ridotta di circa il 31% rispetto all'anno precedente venendo a mancare gran parte della patologia traumatica cranica e spinale e degenerativa spinale.

Resta il dubbio che molti pazienti con patologia degenerativa spinale o altra patologia non urgente, non trattati nei mesi passati verranno a ricovero tardivamente quando, per l'evoluzione della patologia, la loro sintomatologia ed i deficit neurologici saranno avanzati con scarse possibilità di miglioramento.

BIBLIOGRAFIA

1. Marche. <http://dati.istat.it/Index.aspx>
2. Dobran M., Paracino R., Iacoangeli M. Letter to the Editor by Dobran Mauro, Paracino Riccardo, and Iacoangeli Maurizio Regarding "Neurosurgery During the COVID-19 Pandemic: Update From Lombardy, Northern Italy." Zoia C, Bongetta D, Veiceschi P, Cenozato M, Di Meco F, Locatelli D, Boeris D, Fontanella MM. Acta Neurochir (Wien). 2020 Mar 28. Doi: 10.1007/s00701-020-04305-w
3. J Zoia C., Bongetta D., Veiceschi P., Cenozato M., Di Meco F., Locatelli D., Boeris D., Fontanella M. Neurosurgery during the COVID-19 pandemic: update from Lombardy, northern Italy. MM. Acta Neurochir (Wien). 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s00701-020-04305-w

4. Spina A., Boari N., Gagliardi F., Bailo M., Calvanese F., Mortini P., Management of Neurosurgical Patients During the COVID-19 Pandemic, *World Neurosurgery*, 2020, ISSN 1878-8750
5. Mazzatenta D., Zoli M., Cavallo M. et al. Remodulation of neurosurgical activities in an Italian region (emilia-Romagna) under Covid-19 emergency: maintaining the standard of care during the crisis. *Journal Of neurosurgical Sciences* 2020 Jun 11.
6. Marini A., Iacoangeli M., Dobran M. Letter to the Editor Regarding 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Neurosurgery: Literature and Neurosurgical Societies Recommendations Update' [published online ahead of print, 2020 May 26]. *World Neurosurg.* 2020;S1878-8750(20)31131-1. doi:10.1016/j.wneu.2020.05.160
7. Dobran M., Liverotti V., Paracino R., Aiudi D., Fasinella M.R., Gladi M., Di Rienzo A., Di somma L.G.M., Iacoangeli M. letter to editor regarding: "Mazzatenta D, Zoli M, Cavallo MA, Ferro S Giombelli E, Pavesi G, Sturiale C, Tosatto L, Zucchelli M (2020). Remodulation of neurosurgical activities in an Italian region (Emilia-Romagna) under COVID-19 emergency: maintaining the standard of care during the crisis. *J. neurosurg Sci* 2020 11" Ed Minerva medica.
8. Bernat AL., Giammattei L., Abbritti R., Froelich S. Impact of COVID-19 pandemic on subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci* 2020;64:409-10. DOI: 10.23736/S0390-5616.20.04963-2)

Caratteristiche cliniche e funzionali dell'infezione acuta da Coronavirus nel Grande Anziano: il GeroCovid

Emma Espinosa

La UOC di Geriatria di Marche Nord a direzione Universitaria è uno dei principali centri satelliti di uno studio clinico, retrospettivo, osservazionale nazionale: il "GeroCovid". Lo studio GeroCovid "Impatto della pandemia da Covid-19 sulla salute degli anziani: un'indagine multisetting, multiscopo e multicentrica" è stato promosso lo scorso anno, sotto l'egida della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, dalla UOC di Geriatria diretta dal Prof. Antonelli Incalzi dell'Università Campus Bio Medico di Roma. La UOC di Geriatria di Marche Nord è stata una delle

prime ad essere coinvolta ed ha rappresentato l'unico centro satellitare universitario marchigiano. Sono stati arruolati, in maniera retrospettiva, 65 pazienti con età media di 85 anni, egualmente distribuite fra i due sessi e con impegno respiratorio significativo tanto da richiedere il ricovero in unità di cura sub-intensiva. I dati raccolti sono stati inseriti tramite piattaforma informatizzata, e sono attualmente in fase di analisi.

Gli ambiti e gli scopi della ricerca sono diversi per quanto riguarda un reparto per acuti. In primo luogo la presentazione clinica: le informazioni disponibili in letteratura concernono la media dei pazienti e non focalizzano sugli anziani multimorbidi e variamente disabili in cui è noto che la presentazione di molte malattie acute, infettive e non, è spesso diversa da quella canonica. Basti pensare a presentazioni atipiche della polmonite, spesso apiretica o con delirio, o dell'infarto. Pertanto, lo studio GeroCovid mira a colmare una lacuna di conoscenze fondamentali per la corretta e tempestiva diagnosi proprio nella popolazione più vulnerabile. Dai Nostri dati locali, per esempio, la presentazione di interessamento respiratorio da COVID nei grandi anziani da un punto di vista di funzionalità respiratoria non differiva significativamente da una normale polmonite acquisita in comunità; solo la variabili strumentali ed ematochimiche riuscivano a differenziare un interessamento da coronavirus rispetto le comuni polmoniti che richiedono ospedalizzazione nell'anziano. In secondo luogo il setting di cura/assistenziale: quali tipologie di intervento di supporto e cura fossero le più indicate e necessarie, ma tali dati richiederanno una più approfondita analisi

Nell'insieme, la varietà dei centri interessati, la ampia distribuzione sul territorio nazionale, la coesistenza di centri ospedalieri e universitari garantiscono che i risultati acquisiti saranno altamente rappresentativi della situazione reale della popola-

zione geriatrica esposta alla minaccia Covid19. Il patrimonio di conoscenze così maturato avrà diverse implicazioni pratiche: 1. Migliore la definizione della nosologia nella popolazione a maggiore rischio; 2. Conseguenti effetti immediati sulle modalità di cura dei pazienti; 3. Conoscenza degli esiti e dei relativi fabbisogni assistenziali, sanitari e sociali; 4. Definizione delle best practices in setting ad alto rischio.

Tocilizumab al tempo del Covid 19

Giovanni Pomponio,
Gianluca Moroncini,
Armando Gabrielli

La polmonite interstiziale multifocale rappresenta la causa più frequente di ricovero in Unità di terapia intensiva e di prognosi infausta in corso di infezione da SARS-CoV-2. Sulla base dei dati disponibili si ritiene che una "tempesta citochinica" concorra alla flogosi del parenchima polmonare ed al danno alveolare e che un ruolo cruciale pro-infiammatorio sarebbe esercitato dall'interleuchina 6 (IL-6). Si è pertanto ipotizzato che l'impiego di Tocilizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL-6 possa migliorare la storia clinica dei pazienti con COVID-19. Sebbene in Case Reports il farmaco si sia dimostrato efficace, risultati contraddittori sono stati ottenuti in alcuni studi specie nei pazienti con malattia polmonare severa probabilmente per l'eterogeneità delle popolazioni studiate e dei disegni degli studi.

Per valutare quali pazienti ospedalizzati possano beneficiare di una singola somministrazione endovena di Tocilizumab (8 mg/kg) abbiamo effettuato uno studio in aperto, seguendo il metodo di Simon, su 46 pazienti con polmonite interstiziale da SARS-Cov-2 che necessitavano di ossigeno per mantenere una saturazione di O₂ > 93% e con recente peggioramen-

to dei parametri respiratori.

I risultati, pubblicati sul Journal of Internal Medicine (Pomponio et al. JIM 289, 738, 2021) possono così essere riassunti. Ventuno pazienti con polmonite severa sono migliorati e non hanno avuto bisogno di ventilazione meccanica. Questo gruppo era parte dei 23 pazienti che era migliorato 72 ore dopo il Tocilizumab. I 23 pazienti che non avevano mostrato miglioramento dei parametri respiratori a 72 ore rimanevano gravi al settimo giorno. Tutti i decessi sono occorsi in questo secondo gruppo di pazienti. L'andamento dei parametri respiratori a 24-72 ore dal Tocilizumab predice quindi la prognosi nei pazienti con polmonite severa. I livelli basali di IL-6 non sono risultati informativi a differenza di quelli ottenuti a 24 ore, che verosimilmente meglio riflettono l'andamento del processo infiammatorio, con persistenti alti livelli nel sottogruppo con prognosi infausta.

Le conclusioni che possono pertanto essere tratte da questo studio sono:

- una buona percentuale di pazienti con malattia polmonare severa e rapidamente progressiva si giovano del Tocilizumab endovena;
- la riduzione dei livelli di IL-6 dopo 24 ore dall'infusione correla con una prognosi migliore;
- pazienti che non migliorano dopo 24-72 ore hanno una prognosi severa e dovrebbero o essere trattati con altri protocolli sperimentali o ricevere una ulteriore somministrazione di anti IL-6.

I risultati del nostro lavoro forniscono un contributo alla migliore comprensione dei dati disponibili in letteratura. Le revisioni sistematiche disponibili, infatti, evidenziano come un trattamento con tocilizumab sia in grado di migliorare la funzione respiratoria ed accelerare la guarigione solo se somministrato precocemente, in pazienti non ancora severamente compromessi e caratterizzati da una prognosi migliore.

La Pneumologia di Ancona nel periodo della pandemia da SARS-COV-2

Integrazione di attività assistenziale e scientifica

Stefano Gasparini, Martina Bonifazi, Lina Zuccatosta

La Pneumologia è stata tra le specialità mediche maggiormente coinvolte nella gestione della pandemia da Sars-CoV2 in quanto la manifestazione clinica prevalente dell'infezione virale si esprime con il coinvolgimento polmonare caratterizzato da una polmonite interstiziale, spesso causa di insufficienza respiratoria e principale responsabile dei ricoveri ospedalieri e della mortalità.

Chiamata in prima linea con la realizzazione di posti di terapia semi-intensiva respiratoria, essendo la ventilazione non invasiva una delle principali competenze dello Pneumologo, la Pneumologia di Ancona è riuscita a creare una perfetta integrazione tra l'attività assistenziale e l'attività di ricerca con la produzione di numerosi lavori scientifici, alcuni condotti esclusivamente all'interno dell'Unità Operativa dell'Azienda Ospedali Riuniti, altri in collaborazione con altri Istituti nell'ambito di studi multicentrici nazionali ed internazionali. L'interesse scientifico è stato rivolto verso diversi aspetti del Covid-19, che saranno esposti in questa breve rassegna dove sono sintetizzati i contenuti dei principali lavori pubblicati (per brevità, per ogni lavoro sono citati in bibliografia solo il primo Autore e gli Autori afferenti alla Pneumologia di Ancona).

A) Broncoscopia

La broncoscopia è un esame che sin dalle prime fasi della pandemia è stato oggetto di attenzione sia in quanto procedura generante aerosol e quindi potenzialmente a rischio per la diffusione del virus, sia

per il suo possibile ruolo nella diagnosi dell'infezione da Sars-CoV2 tramite il lavaggio broncoalveolare (BAL) che ha dimostrato una sensibilità diagnostica superiore a quella del tampone naso-faringeo. La broncoscopia, che ha quindi richiesto una modifica ed una standardizzazione dei protocolli attuativi per evitare la possibilità di contagio per gli operatori (la sala broncoscopica di Ancona è stata immediatamente dotata di aspiratori di aria creanti pressione negativa), si è inoltre rilevata procedura essenziale nella diagnosi e nel trattamento di condizioni associate complicanti la polmonite da Covid (sovrainfezioni, atelettasie, emottisi, stenosi tracheali conseguenti a intubazione e/o a tracheostomia).

Abbiamo partecipato alla stesura di raccomandazioni nazionali ed internazionali sulla modalità di effettuazione della broncoscopia e a studi multicentrici nazionali sul ruolo diagnostico della metodica¹⁻⁴.

B) Diagnostica

La diagnosi etiologica di polmonite da COVID-19 necessita di una conferma della presenza di materiale genetico virale rilevato con il test RT-PCR (Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction) ottenuto solitamente utilizzando un tampone naso-faringeo o orofaringeo; tuttavia, numerose evidenze dimostrano che una significativa quota di tamponi, in particolare alla prima determinazione, risulta negativa anche in presenza di una polmonite da COVID-19. Questi pazienti possono essere erroneamente ricoverati in area non COVID-19 e pertanto contribuire alla diffusione nosocomiale del virus. Per questo motivo è necessario un approccio pragmatico alla diagnosi di polmonite da COVID-19 con RT-PCR negativa, ed in tal senso la nostra Pneumologia ha partecipato alla stesura di un documento nazionale AIPO-ITS sul percorso diagnostico nel sospetto di infezione da Sars-CoV2⁵.

Sempre dal punto di vista diagnostico, un risultato straordinario ottenuto dal nostro gruppo di lavoro

è la segnalazione, per la prima volta al mondo, della presenza del Sars-Cov2 nel liquido pleurico. Tale riscontro ha trovato risalto nella pubblicazione del caso clinico su *Chest*, una delle riviste più prestigiose in ambito pneumologico⁶.

C) Fattori di rischio/comorbidità

Accanto all'età, l'obesità, le patologie metaboliche e cardiovascolari costituiscono un fattore di rischio per una prognosi peggiore nei pazienti affetti da Covid. Per meglio definire questo aspetto ci siamo fatti promotori di uno studio multicentrico nazionale teso a valutare i fattori di rischio per mortalità in soggetti giovani (con età inferiore a 50 anni). L'analisi di 263 pazienti ha dimostrato che l'obesità è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di forme gravi di Covid in soggetti giovani, ma che anche altre comorbidità come il diabete, l'ipertensione o l'asma possono avere un impatto significativo sulla sopravvivenza⁷.

Abbiamo inoltre partecipato ad un ampio studio multicentrico nazionale che ha incluso 3.179 pazienti, dimostrando una diretta relazione lineare tra numero di comorbidità e rischio di morte per Covid. In particolare si è visto che l'ipertensione arteriosa e cardiomiopatie preesistenti erano significativamente associate con l'incidenza di mortalità⁸.

D) Follow-up

Nella gestione dei pazienti con Covid è di fondamentale importanza monitorare l'evoluzione del coinvolgimento polmonare. Accanto ai parametri clinici e funzionali (ossigenazione), le metodiche di imaging (ecografia transtoracica, TC) possono fornire indicazioni rilevanti. L'ecografia transtoracica consente però di valutare solo le aree di parenchima più periferico e la TC del torace, oltre all'esposizione a radiazioni ionizzanti, presuppone il trasporto del paziente e l'impegno della diagnostica radiologica e quindi non può essere ripetuta frequentemente. Per superare questi limiti è stato proposto l'uso di un sistema a segnale elettromagnetico (Remote

Dielectric Sensing, ReDS) in grado di stimare le proprietà dielettriche del tessuto e quindi la quantità di liquidi presenti nel polmone, direttamente correlate al coinvolgimento infiammatorio del parenchima. Questa indagine, eseguibile al letto dei pazienti con il posizionamento di sensori sul torace, già testato nel monitoraggio dello scompenso cardiaco, è stato per la prima volta al mondo valutato nel nostro Istituto nei pazienti Covid. Abbiamo seguito con misurazioni ripetute 11 pazienti affetti da polmonite da Sars-CoV2 rilevando una perfetta correlazione tra i risultati ottenuti con ReDS e le modifiche della TC del torace, dimostrando che il sistema è un valido strumento per valutare le modificazioni nel tempo del coinvolgimento polmonare in corso di Covid⁹.

E) Terapia

Anche nel campo della terapia l'impegno della Pneumologia di Ancona si è concretizzato nella partecipazione a due studi multicentrici nazionali, il primo sull'uso del tocilizumab, un farmaco che aveva fatto molto sperare per la sua azione anti-infiammatoria legata all'attività anti-interleuchina 6 (IL6). Sono stati studiati 46 pazienti affetti da polmonite severa da Sars-CoV2. Il 45,6% dei pazienti trattati ha mostrato un miglioramento obiettivo dopo una singola infusione del farmaco. I pazienti responsivi al tocilizumab erano caratterizzati da più alti valori basali del rapporto PaO₂/FiO₂ e da bassi livelli di IL-6 24 ore dopo l'infusione¹⁰.

Un altro importante studio multicentrico nazionale a cui la Pneumologia ha portato il suo contributo è stato un trial fondamentale nel confermare il ruolo dell'utilizzo precoce in pazienti con severa polmonite Covid-19 del metilprednisolone, farmaco in grado di ridurre significativamente il rischio di mortalità e la dipendenza dal ventilatore¹¹.

F) Tracheostomia

Concludiamo questa sintesi della attività scientifica prodotta dalla Pneumologia di Ancona, citando

la partecipazione, assieme al Prof. Abele Donati della Clinica di Anestesia e Rianimazione, ad un importante documento di consenso internazionale e linee guida sulla modalità di esecuzione, sul timing e sul management della tracheostomia in pazienti Covid. Tale lavoro¹², a cui hanno partecipato esponenti di prestigiose Università statunitensi ed europee, pubblicato su *Lancet Respiratory Medicine*, ha già avuto alla data del 24 maggio 2021 ben 184 citazioni.

Conclusioni

La realizzazione di quanto sopra esposto, frutto di una splendida integrazione tra attività assistenziale ed attività di ricerca, è merito di tutto il personale universitario ed ospedaliero della Pneumologia a cui va il nostro più sentito ringraziamento per aver dimostrato, in un periodo così drammatico, una esemplare professionalità associata ad una straordinaria passione per l'attività assistenziale, lo studio e la ricerca.

BIBLIOGRAFIA

- 1) "Performing Bronchoscopy in Times of the COVID-19 Pandemic: Practice Statement from an International Expert Panel". Fengming Luo, Stefano Gasparini et al. *Respiration* 2020; 99; 417-422
- 2) "Ruolo e modalità di esecuzione della broncoscopia nella pandemia da COVID-19 - Position Paper AIPO - ITS" S Gasparini et al. <http://www.aiponet.it/news/speciale-covid-19/2456-ruolo-e-modalita-di-esecuzione-della-broncoscopia-nella-pandemia-da-covid-19-position-paper.html>
- 3) "Limited role for bronchoalveolar lavage to exclude Covid-19 after negative upper respiratory tract swabs: a multicenter study". P Geri, L Zuccatosta, S Gasparini et al. *European Respiratory Journal* 2020 56: 2001733; DOI: 10.1183/13993003.01733-2020
- 4) Utility and safety of bronchoscopy during SARS-CoV-2 outbreak in Italy: a retrospective, multicenter study M Mondoni, S Gasparini, M Bonifazi, L Zuccatosta, et al. *European Respiratory Journal* 2020; DOI: 10.1183/13993003.02767-2020
- 5) "Approccio pragmatico alla diagnosi di polmonite da SARS-CoV-2 [COVID-19] - Documento Nazionale AIPO-ITS" A Vaghi, S Gasparini, L Zuccatosta et al. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2020; 2. doi: 10.36166/2531-4920-A015
- 6) "First detection of Sars-Cov2 by real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (rRT-PCR) assay in pleural fluid" F Mei, M Bonifazi, S Menzo, A Di Marco Be-

rardino, M Sediari, L Paolini, F Gonnelli, C Duranti, M Grilli, G Spurio Vennarucci, M A Latini, L Zuccatosta, S Gasparini
Chest 2020; 158: 143-146. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.583

7) "Predictors of Worse Prognosis in Young and Middle-Aged Adults Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: A Multi-Center Italian Study (COVID-UNDER50)"

M. Bonifazi, F. Mei, L. Zuccatosta, S. Gasparini et al.

Journal of Clinical Medicine 2021; 10: 1218. doi.org/10.3390/jcm10061218

8) "Comorbidities, Cardiovascular Therapies, and COVID-19 Mortality: A Nationwide, Italian Observational Study (ItaliCO)"

F Polverino, S Gasparini et al.
Frontiers in Cardiovascular Medicine 2020. doi: 10.3389/fcvm.2020.585866

9) "Validation of remote dielectric sensing (ReDS) in monitoring adult patients affected by COVID 19 pneumonia"

F Mei, A Di Marco Berardino, M Bonifazi, LL Latini, L Zuccatosta and S Gasparini

In corso di stampa su Diagnostics (ISSN 2075-4418) (accettato per la pubblicazione)

10) "Tocilizumab in Covid-19 interstitial pneumonia"

G Pomponio, M Bonifazi, L Zuccatosta, F Mei et al.

Journal of Internal Medicine 2020. doi: 10.1111/joim.13231

11) "Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe Covid-19 pneumonia"

F Salton, S Gasparini, M Bonifazi et al.
Open Forum Infectious Diseases 2020;7. doi: 10.1093/ofid/ofaa421

12) "Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance"

BA McGrath, S Gasparini, A Donati et al.
The Lancet Respiratory Medicine 2020; DOI:https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30230-7

Ricerche svolte in collaborazione con Martina Bonifazi (Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche) e Lina Zuccatosta (SOD Pneumologia, Azienda Ospedali Riuniti, Ancona)

Cromoglicato di Sodio e Palmitoiletonamide

Una possibile strategia nel trattamento dell'infiammazione polmonare indotta dai mastociti in corso di infezione da Covid-19

Antonio Pompilio Gigante, Alberto Aquili, Luca Farinelli, Pio Conti

Introduzione

Negli ultimi mesi, una pandemia di polmonite interstiziale che ha avuto origine nella regione di Wuhan (Cina), è ad oggi (13 giugno 2021) ancora in corso dalla fine del 2019. Un nuovo Coronavirus umano, ufficialmente chiamato SARS-COV-2 (COVID 19) non era stato prima identificato nella specie umana. In Italia questa patologia ha colpito fino ad oggi più di 4 milioni persone e ha portato a più di 125.000 decessi (https://www.who.int/peh-emf/publications/italy_dis/en/). I primi sintomi descritti sono febbre e tosse. Tuttavia, mialgia, affaticamento, dispnea e inappetenza sono stati osservati in pazienti con COVID-19¹. Le complicanze durante l'ospedalizzazione includono ARDS, anoressia, aritmia e shock. Soprattutto in soggetti maschi più anziani con comorbidità sono state riportate malattie respiratorie più severe ed anche fatali².

Tutti i tipi di Coronavirus entrano nell'organismo ed attivano l'immunità innata che interviene in prima istanza per combattere l'invasore. La gravità della malattia è determinata dall'abilità delle cellule dell'immunità innata a rispondere all'infezione virale. Più è forte l'immunità innata, minore è l'abilità del virus di replicarsi e di indurre, quindi, lo stato patologico. In effetti, è stato dimostrato che i pazienti affetti da SARS mostrano una consolidazione polmonare ed edema con versamento pleurico, emorragie focali e presenza di materiale

mucopurulento a livello dell'albero tracheobronchiale. Il danno alveolare diffuso è un fattore istologico importante nel polmone affetto da SARS³. Questo è causato da una risposta infiammatoria molto vivace che rappresenta la maggiore causa di mortalità. Le alterazioni anatomo-patologiche includono la formazione di membrane ialine, emorragie alveolari, essudazione di fibrina negli spazi alveolari e negli ultimi stadi della malattia fibrosi alveolare³. L'esame istologico dei polmoni dei pazienti che sono morti a causa della SARS ha rivelato estesi infiltrati cellulari negli interstizi e negli alveoli⁴. Infatti, l'infezione da Coronavirus causa una severa risposta infiammatoria nel polmone accompagnata da infiltrati infiammatori interstiziali mononucleari soprattutto di linfociti⁵.

La risposta immune innata è costituita da una cascata che comincia con il riconoscimento di pattern molecolari associati al patogeno da parte dei recettori di riconoscimento di pattern (PRRs). Per i virus ad RNA nel polmone i Toll-like receptors 3,7 e 8 che sono espressi in varie cellule, sono importanti PRRs. Ancora, alcuni PRRs del citosol come MDA5 e RIG-I, che sono presenti, teoricamente in ogni cellula, incluse quelle del polmone si sono dimostrati determinanti per le infezioni respiratorie. In questo modo la risposta immune innata induce i fattori di trascrizione nel nucleo che stimola l'espressione degli interferoni I e III ed altre citochine pro-infiammatorie⁶.

I mastociti sono strategicamente posti in siti che si interfacciano con l'ambiente esterno del corpo come la pelle, i polmoni e l'intestino. All'interno di tali tessuti sono prevalentemente al di sotto dello strato epiteliale e strettamente associati ai vasi sanguigni. Questa localizzazione permette loro di agire come sentinelle nel danno tissutale e nell'invasione di patogeni⁷. In effetti studi in vitro ed in vivo, dimostrano che i mastociti sono capaci di riconoscere i DAMS da un certo numero di virus inclusi Virus respiratorio sinciziale (VRS), il Rhinovirus (RV), Re-

ovirus, Virus Dengue (DENV), HIV e virus influenzale⁷.

Sfortunatamente, ad oggi, non esiste un trattamento antivirale specifico raccomandato per il COVID-19. Il trattamento è sintomatico e l'ossigeno terapia rappresenta il miglior trattamento per i pazienti con infezione severa. La ventilazione meccanica è necessaria in caso di insufficienza respiratoria refrattaria all'ossigenoterapia, mentre il supporto emodinamico è essenziale per trattare lo shock settico. Per questi motivi, è imperativo guardare ad ogni possibile strategia che possa aiutare il medico per la corretta gestione di questi pazienti⁸.

Mastociti

I mastociti (MC) appartengono ad una classe di granulociti che derivano da cellule staminali della linea mieloide. Anche se meglio noti per il loro ruolo nelle cosiddette reazioni di ipersensibilità di I tipo, come allergia e reazioni anafilattiche, sono in realtà caratterizzati da una grande quantità di funzioni legate alla loro capacità di secernere mediatori solubili. I MC sono infatti in grado sia di rilasciare istantaneamente sostanze contenute in granuli "pre formati", che di sintetizzare "de novo" numerosi mediatori. La regolazione del rilascio di peptidi, amine, lipidi e persino di alcuni gas si basa su numerosi pathway molecolari che includono l'esocitosi costitutiva e regolata (degranulazione), la diffusione e il trasporto di membrana⁹.

Sono ricche di MC le strutture di contatto tra l'ospite e l'ambiente, come la cute e le mucose. Anche a causa della loro localizzazione, quindi, si è ipotizzato che queste cellule possano comportarsi da cellule dell'immunità innata, riconoscendo profili molecolari patogeni e partecipando all'inizio della risposta immunitaria.

I MC rilasciano diversi mediatori in diverse strutture, a seguito di stimoli differenti (e.g. IgE mediati o non IgE mediati) seguendo pathway specifici. Mentre l'esocitosi costitutiva si avvale delle vescicole secretorie, sono stati descritti due

tipi di degranulazione nei mastociti: la piecemeal e la degranulazione anafilattica¹⁰.

La prima è caratterizzata dal rilascio selettivo di parti del contenuto dei granuli, senza che intercorra una completa fusione tra la membrana dei granuli e la membrana cellulare, o quella di altri granuli. Questo tipo di degranulazione è stata osservata in diverse situazioni, dalle condizioni di stress psico-sociale cronico alla stimolazione da parte dei Toll-like Receptors (TLR)¹¹.

La seconda si riferisce al massivo rilascio del contenuto dei granuli a seguito della fusione tra le membrane cellulari di molti granuli con la membrana cellulare che avviene nei fenomeni allergici a seguito del crosslinking di FcεRI.

I mastociti, una volta attivati, rilasciano una grande quantità di mediatori, inclusi istamina, triptasi e citochine come IL-1β, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, e l'IFN-γ12. La triptasi è la componente più abbondante dei granuli mastocitari e viene rilasciata durante la degranulazione. I suoi livelli sembrano avere effetti biologici molto importanti sulla risposta infiammatoria. Inoltre, questa molecola, una volta rilasciata da MC attivati, è in grado di attivare a sua volta i mastociti vicini, dando vita ad un meccanismo a feedback positivo che amplifica la risposta¹³.

I MC sono implicati nella patogenesi di numerose infezioni virali e si sta progressivamente riconoscendo la loro importanza nella risposta immune contro batteri e virus. La localizzazione dei MC su cute, intestino e vie aeree, li pone nella condizione ideale per incontrare organismi patogeni e dare il via alla risposta. A conferma di questo, i mastociti esprimono alcuni Pattern Recognition Receptors (PRR), inclusi il TLR-7 e 814. In alcuni casi, potrebbero addirittura agire come cellule reservoir di virus che possono essere riattivate da stimoli specifici, come accade nel signalling mediato da TLR in corso di infezione da HIV¹⁵.

Hu et al. nel 2012 dimostrarono per primi il coinvolgimento diretto dei MC nelle infezioni virali, mostran-

do un elevato numero di queste cellule nella mucosa nasale, tracheale e nei polmoni durante la fase precoce dell'infezione dell'influenza H5N1 in modelli murini. In aggiunta, osservarono l'accumulo di grandi quantità di triptasi e istamina negli stessi siti e nei linfonodi ilari di topi affetti da influenza H5N1, suggerendo che il notevole incremento di questi mediatori fosse responsabile della importante risposta infiammatoria in corso di infezione da H5N1. Gli autori suggerirono che i MC potessero essere le prime cellule a rilevare l'infezione ed a rilasciare mediatori proinfiammatori chemiotattici per far afferire altri leucociti nel sito d'infezione primario.

D'altro canto, è noto il ruolo dei mastociti in corso di alcune infezioni virali, incluso il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), i Rinovirus (RV), reovirus, il virus Dengue (DENV), l'HIV e l'influenza.

Nonostante l'attivazione dei MC in corso di infezioni da SARS-CoV o MERS-CoV non sia riportata, l'attivazione mastocitaria è stata osservata in vitro ed in vivo in seguito ad infezioni da parte del virus dell'influenza¹⁶ e potrebbe verificarsi in corso di infezioni da altri importanti virus respiratori, inclusi i coronavirus¹⁷. I mastociti rilasciano citochine, incluse IL-6, IL-1 e il TNF-alfa che sono coerenti con il profilo infiammatorio osservato in corso di infezione da SARS-CoV2.

Granliski et al. hanno descritto l'importanza delle anafilotossine nella patogenesi dell'infezione da SARS-CoV in un modello murino. Alla luce dell'evidenza che le anafilotossine sono in grado di attivare i mastociti, gli autori hanno suggerito un possibile contributo dei MC stessi nella patologia da coronavirus¹⁷.

Cromoglicato di Sodio

Il cromoglicato di sodio (CGS) fu ottenuto dalla Khellina, una sostanza naturale estratta dalla pianta *Amni Visnaga*, presente nel Mediterraneo orientale. Una volta individuati i cromoni come sostanze attive contenute nella khellina, numerosi analoghi furono proposti e studiati¹⁸.

Il primo studio sul cromoglicato di sodio fu condotto da Roger Altounyan, affetto egli stesso da asma, che dimostrò come l'inalazione preventiva di questa sostanza attenuasse i suoi stessi sintomi indotti dall'allergene¹⁹.

Studi successivi mostrarono come questa sostanza non agisse né come broncodilatatore, né come antagonista di altri mediatori dell'anafilassi. Ulteriori esperimenti su modelli animali, poi, sostennero l'unicità del meccanismo di azione della molecola dimostrando che la somministrazione preventiva di questo farmaco inibiva la produzione di istamina mediata da allergeni²⁰.

Questi esperimenti suggerivano che l'effetto acuto antiallergico del cromoglicato di sodio fosse in qualche modo correlato alla capacità di stabilizzare la membrana dei MC. Ricerche successive dimostrarono che il CGS era in grado di inibire la degranolazione ed il rilascio di citochine infiammatorie da parte dei MC.

Questa molecola è stata ed è usata come trattamento dell'asma allergico, della rinite allergica, della congiuntivite allergica, della dermatite da contatto e nell'ischemia/riperfusion intestinale²¹.

L'esatto meccanismo con cui il CGS previene la reazione asmatica immediata e ritardata ad allergeni o a stimoli non immunologici non è ancora chiaro²². Si pensa che il rilascio dei mediatori possa essere impedito come risultato di un blocco indiretto alle correnti del calcio (Ca⁺⁺) all'interno delle cellule. È stato anche notato come il cromoglicato inibisca la motilità cellulare di neutrofili, eosinofili e monociti²³.

In aggiunta, in modelli animali, il CGS ha mostrato la capacità di inibire riflessi neuronali all'interno dei polmoni, impedire la down-regulation dei recettori beta2- adrenergici sui linfociti ed il broncospasmo causato dalle tachichinine²³.

Un precedente studio ha valutato il ruolo del CGS come fattore protettivo durante le fasi iniziali dell'infezione da virus dell'influenza ed il meccanismo alla base di tale effetto, su modello murino: il CGS ha

dimostrato di migliorare manifestazioni patologiche respiratorie e di ridurre la mortalità delle cavie. Nonostante la replicazione virale non fosse inibita, il CGS ha mostrato ridurre l'espressione di IL-6, TNF- α , TLR3 e TRIF, alleviando le lesioni patologiche a naso, trachea e polmoni, riducendo la risposta infiammatoria soprattutto nella fase tardiva dell'infezione polmonare.²⁴ Questi risultati suggeriscono che il CGS possa agire stabilizzando i MC, in modo da ridurre il rilascio di citochine e chemochine, alleviando così la risposta infiammatoria e l'infiltrato leucocitario polmonare. Inoltre, evidenziano come i mastociti siano coinvolti nella patogenesi delle infezioni virali, come quella da virus influenzale H5N1, e che il CGS prevenga l'eccessiva risposta infiammatoria riducendo la mortalità dei topi.

Infine, studi in vivo dimostrano che organismi patogeni a RNA, come i coronavirus, possono attivare sia le cellule dell'immunità adattativa che quella innata, incluse i mastociti.⁷

Per queste ragioni, sarebbe di interesse studiare il potenziale ruolo del Cromoglicato di Sodio (CGS) somministrato per via aerosolica in fase intermedia - avanzata dell'infezione da coronavirus, allo scopo di ridurre la risposta infiammatoria e migliorare i sintomi respiratori.

Palmitoiletanolamide (PEA)

Il PEA un'altra molecola che è coinvolta nell'omeostasi dei mastociti e quindi può essere interessante nel trattamento sintomatico della polmonite virale.

Si tratta di un'ammide di un acido grasso endogeno, scoperta nel 1957, appartenente alla classe dei fattori nucleari agonisti. Si lega ad un fattore nucleare: il Recettore alfa attivato da proliferatori perossisomiali (PPAR- α)²⁵, attraverso il quale esercita una varietà di effetti biologici²⁶. Il PEA ha anche un'affinità con recettori accoppiati G cannabinoidi simili GPR55 and GPR119²⁷. Esso non può essere strettamente considerato un cannabinoide perché manca di affinità per i recettori dei cannabi-

noidi CB1 e CB2²⁸. Esso è definito anche come un composto cannabinoide-mimetico. In effetti, il PEA, in qualità di N-acetiletanolamide, ha qualità fisico-chimiche simili all'anandamide²⁹, e, sebbene non sia strettamente un endocannabinoide, è spesso studiato insieme all'anandamide, a causa dei loro percorsi di sintesi e metabolici sovrapposti. I recettori dei mastociti sensibili alle due molecole sono stati scoperti da Levi-Montalcini e collaboratori³⁰.

Il PEA è metabolizzato dall'insieme cellulare FAAH (idrolasi degli ammidi e degli acidi grassi) e più specificamente dalla NAAA (N-acyl ethanolamine acid amide hydrolase)³¹. Il PEA è grandemente distribuito in natura, in diverse varietà di piante, in invertebrati ed in mammiferi ed è stato inizialmente identificato nel sacco vitellino.

L'azione analgesica ed antinfiammatoria del PEA sembra coinvolgere differenti molecole. Il PEA inibisce il rilascio sia di mediatori dei mastociti preformati che di nuova sintesi come istamina e TNF- α ³². Esso può deprimere l'attività dei mastociti iperattivi in maniera dose dipendente³³. Il PEA riduce l'espressione di COX-2 e iNOS e previene la degradazione di I κ B- α e la traslocazione nucleare di p65NF- κ B, che giocano un ruolo nel regolare la risposta immunitaria all'infezione.

Alcuni autori definiscono il meccanismo d'azione del PEA come antagonismo autacoide locale contro il danno (ALIA)²⁹. Secondo questa definizione il PEA è un'ALIAmide, cioè una molecola capace di modulare l'attivazione dei mastociti.

Dal punto di vista terapeutico, il PEA è considerato un agente omeostatico che regola molte funzioni fisiologiche connesse soprattutto con la cascata infiammatoria e con stati di dolore cronico. Esso è utilizzato da prima del 1980 come "alimento dietetico a fini medici speciali".

Il PEA è generalmente ben tollerato dai pazienti ed ha dimostrato di avere proprietà antinfiammatorie³⁴, anti-nocicettive³³, neuroprotettive³⁵ e anticonvulsivanti³⁶. Tutti i trials clinici sul PEA sono stati analizzati esaustivamente in una review del

2012³⁷.

Il PEA potrebbe essere anche utile nel severo scompenso renale perché sembra ridurre i danni da perfusione e, secondo vari parametri, anche l'impatto negativo dello shock³⁸.

Circa il suo uso nelle malattie respiratorie, già negli anni 70 alcune case farmaceutiche introdussero il PEA in compresse e sciroppi per la profilassi ed il trattamento dell'influenza e di varie infezioni aeree. Nel 2013, una review sistematica sui lavori analizzava l'efficacia e la sicurezza del PEA per bocca nel trattamento del comune raffreddore e dell'influenza, stabilendo i suoi effetti protettivi sul tratto respiratorio durante le infezioni virali.

Conclusioni

La pandemia da COVID-19 è diventata una sfida importante per la salute pubblica del mondo intero. Allo stato attuale, non esiste trattamento specifico per la malattia. La migliore strategia include la vaccinazione, il controllo della fonte di infezione, proteggendo le persone suscettibili, cercando di eliminare la trasmissione del virus. Il trattamento è sintomatico e la terapia con ossigeno rappresenta il miglior trattamento per i pazienti con infezione severa.

La ventilazione meccanica può essere necessaria in caso di insufficienza respiratoria refrattaria alla terapia con ossigeno, mentre il supporto emodinamico è essenziale per la gestione dello shock settico. Per queste ragioni, è imperativo cercare ogni altra possibile strategia che possa aiutare il medico nella gestione corretta di questi pazienti⁸. SCG e PEA rappresentano farmaci ben conosciuti e a basso costo che possono essere utili nella gestione del COVID 19. Ovviamente, studi clinici e di base sono necessari nel tentativo di valutare SCG e PEA nella pratica clinica corrente.

BIBLIOGRAFIA

1. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol*. March 2020. doi:10.1002/jmv.25783
2. Zhang Y, Xu J, Li H, Cao B. A Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak. *Chest*. February 2020. doi:10.1016/j.chest.2020.02.014

3. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x
4. Nicholls JM, Poon LLM, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* (London, England). 2003;361(9371):1773-1778. doi:10.1016/s0140-6736(03)13413-7
5. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. February 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
6. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun*. 2020;12(1):4-20. doi:10.1159/000503030
7. Marshall JS, Portales-Cervantes L, Leong E. Mast cell responses to viruses and pathogen products. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17). doi:10.3390/ijms20174241
8. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi:10.5582/ddt.2020.01012
9. Moon TC, St Laurent CD, Morris KE, et al. Advances in mast cell biology: New understanding of heterogeneity and function. *Mucosal Immunol*. 2010;3(2):111-128. doi:10.1038/mi.2009.136
10. Dvorak AM, McLeod RS, Ondrcronk A, et al. Ultrastructural Evidence for Piecemeal and Anaphylactic Degranulation of Human Gut Mucosal Mast Cells in vivo. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;99(1):74-83. doi:10.1159/000236338
11. McCurdy JD, Olynych TJ, Maher LH, Marshall JS. Cutting Edge: Distinct Toll-Like Receptor 2 Activators Selectively Induce Different Classes of Mediator Production from Human Mast Cells. *J Immunol*. 2003;170(4):1625-1629. doi:10.4049/jimmunol.170.4.1625
12. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: Armed for battle. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(7):478-494. doi:10.1038/nri3690
13. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase Levels as an Indicator of Mast-Cell Activation in Systemic Anaphylaxis and Mastocytosis. *N Engl J Med*. 1987;316(26):1622-1626. doi:10.1056/NEJM198706253162603
14. Sandig H, Bulfone-Paus S. TLR signaling in mast cells: Common and unique features. *Front Immunol*. 2012;3(JUL). doi:10.3389/fimmu.2012.00185
15. Sundstrom JB, Ellis JE, Hair GA, et al. Human tissue mast cells are an inducible reservoir of persistent HIV infection. *Blood*. 2007;109(12):5293-5300. doi:10.1182/blood-2006-11-058438
16. Hu Y, Jin Y, Han D, et al. Mast cell-induced lung injury in mice infected with H5N1 influenza virus. *J Virol*. 2012;86(6):3347-3356. doi:10.1128/JVI.06053-11
17. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *MBio*. 2018;9(5). doi:10.1128/mBio.01753-18
18. Bernstein IL. Cromolyn sodium in the treatment of asthma: Coming of age in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76(2 PART 2):381-388. doi:10.1016/0091-6749(85)90658-X
19. Church mk, gradidge cf. the activity of sodium cromoglycate analogues in human lung in vitro: a comparison with rat passive cutaneous anaphylaxis and clinical efficacy. *Br J Pharmacol*. 1980;70(2):307-311. doi:10.1111/j.1476-5381.1980.tb07937.x
20. Sheard P, Blair AM. Disodium cromoglycate. Activity in three in vitro models of the immediate hypersensitivity reaction in lung. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1970;38(2):217-224. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4189435>. Accessed March 25, 2020.
21. Lin Y-Y, Chou Y-L, Chu Y-H, Wu C-C, Wang J-Y, Wang H-W. Effects of Cromolyn Sodium on Isolated Rat's Trachea. *Allergy Rhinol*. 2011;2(2):ar.2011.2.0015. doi:10.2500/ar.2011.2.0015
22. Gould MK, Raffin TA. Pharmacological management of acute and chronic bronchial asthma. *Adv Pharmacol*. 1995;32:169-204. doi:10.1016/s1054-3589(08)61013-3
23. Murphy S, Kelly HW. Cromolyn sodium: A review of mechanisms and clinical use in asthma. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987;21(1 PART 1):22-35. doi:10.1177/10600280870211p102
24. Han D, Wei T, Zhang S, et al. The therapeutic effects of sodium cromoglycate against influenza A virus H5N1 in mice. *Influenza Other Respi Viruses*. 2016;10(1):57-66. doi:10.1111/irv.12334
25. O'Sullivan SE. Cannabinoids go nuclear: Evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Br J Pharmacol*. 2007;152(5):576-582. doi:10.1038/sj.bjp.0707423
26. Ali Mahmood TM, Chawshli OF. The Effect of Submucosal Injection of Plasma-Rich Platelets on Blood Inflammatory Markers for Patients with Bimaxillary Protrusion Undergoing Orthodontic Treatment. *Int J Inflamm*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/6715871
27. Godlewski G, Offertaler L, Wagner JA, Kunos G. Receptors for acylethanolamides-GPR55 and GPR119. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2009;89(3-4):105-111. doi:10.1016/j.prostaglandins.2009.07.001
28. O'Sullivan SE, Kendall DA. Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: Potential for modulation of inflammatory disease. *Immunobiology*. 2010;215(8):611-616. doi:10.1016/j.imbio.2009.09.007
29. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, Buriani A, Skaper SD, Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(8):3376-3380. doi:10.1073/pnas.92.8.3376
30. Keppel Hesselink JM. Professor Rita Levi-Montalcini on Nerve Growth Factor, Mast Cells and Palmitoylethanolamide, an Endogenous Anti-Inflammatory and Analgesic Compound. *J Pain Reli*. 2013;02(01):1-4. doi:10.4172/2167-0846.1000114
31. Tsuboi K, Takezaki N, Ueda N. The N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA). *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1914-1925. doi:10.1002/cbdv.200790159
32. Cerrato S, Brazis P, della Valle MF, Miolo A, Puigdemont A. Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNF α release from canine skin mast cells. *Vet Immunol Immunopathol*. 2010;133(1):9-15. doi:10.1016/j.vetimm.2009.06.011
33. De Filippis D, D'Amico A, Cinelli MP,

Esposito G, Di Marzo V, Iuvone T, Adelmirdrol, a palmitoylethanolamide analogue, reduces chronic inflammation in a carrageenin-granuloma model in rats. *J Cell Mol Med.* 2009;13(6):1086-1095. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00353.x

34. Petrosino S, Schiano Moriello A, Verde R, et al. Palmitoylethanolamide counteracts substance P-induced mast cell activation in vitro by stimulating diacylglycerol lipase activity. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):1-16. doi:10.1186/s12974-019-1671-5

35. Koch M, Kreutz S, Böttger C, et al. Palmitoylethanolamide protects dentate gyrus granule cells via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Neurotox Res.* 2011;19(2):330-340. doi:10.1007/s12640-010-9166-2

36. Lambert DM, Vandevoorde S, Diependaele G, Govaerts SJ, Robert AR. Anticonvulsant activity of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid, in mice. *Epilepsia.* 2001;42(3):321-327. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.41499.x

37. M. Keppel Hesselink J. New Targets in Pain, Non-Neuronal Cells, and the Role of Palmitoylethanolamide. *Open Pain J.* 2012;5(1):12-23. doi:10.2174/1876386301205010012

38. Di Paola R, Impellizzeri D, Mondello P, et al. Palmitoylethanolamide reduces early renal dysfunction and injury caused by experimental ischemia and reperfusion in mice. *Shock.* 2012;38(4):356-366. doi:10.1097/SHK.0b013e318267bbb9

COVID-19 e cute: la nostra esperienza

Annamaria Offidani

E' trascorso più di un anno da quando l'11 marzo 2020, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) annunciava ufficialmente lo stato di pandemia da COVID-19 (Coronavirus Disease 2019 - WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020) provocata dal virus SARS CoV-2.

Questo inaspettato e clamoroso evento ha indotto una sostanziale riorganizzazione del sistema sanitario nazionale e globale.

Tutti gli operatori della sanità sono stati coinvolti nel fronteggiare la pandemia, sia direttamente, assistendo i malati di COVID-19, sia indirettamente attraverso la ricerca e l'attuazione di misure di prevenzione e contenimento del virus.

La Clinica di Dermatologia degli Ospedali Riuniti di Ancona comprensibilmente, come per la mag-

gior parte delle strutture assistenziali, è stata travolta dalla prima ondata pandemica che nella nostra Regione è risultata piuttosto impegnativa. Dopo il prevedibile iniziale sconcerto è subentrata negli operatori la volontà di comprendere e gestire la crisi e le criticità ad esse connesse.

In particolare, già dalla prima quindecina di marzo 2020, abbiamo costituito, in maniera del tutto spontanea, un gruppo di ricerca interno alla Clinica con l'obiettivo di definire il ruolo della dermatologia nel contesto della pandemia in termini di:

- Riorganizzazione delle attività assistenziali erogate sotto forma di ricovero o di prestazione ambulatoriale. In quest'ambito si è prontamente operato per mettere in atto misure di contenimento volte a impedire la diffusione in ambiente ospedaliero del virus SARS CoV-2.

- Definizione di protocolli di gestione dei pazienti affetti da patologie dermatologiche croniche sottoposti a trattamenti immunomodulanti (stima del rischio e management terapeutico).

- Studio delle manifestazioni dermatologiche legate all'infezione acuta e post acuta di SARS CoV-2 e all'uso dei dispositivi di protezione individuale (PPI).

- Studio dell'efficacia dei vaccini di SARS CoV-2 in pazienti affetti da malattie dermatologiche immunomediate in terapia immunosoppressiva.¹

Gli aspetti suelencati sono stati affrontati con metodo scientifico e le risoluzioni emerse sono state le key drivers della nostra condotta. Le ricadute delle nostre scelte sono state molto incoraggianti sotto il profilo gestionale tanto da convincerci a condividerle con una platea scientifica internazionale, impegnata come noi nella lotta alla pandemia.

1. Organizzazione dei servizi sanitari dermatologici in corso di pandemia

Nel marzo 2020 l'Italia è stata la prima nazione in Europa che si è ritrovata a fronteggiare un alto numero

di contagi SARS CoV-2. Grazie alla costituzione del gruppo di ricerca "Dermatologia e COVID-19", come struttura assistenziale dermatologica, siamo stati i pionieri nella Letteratura Scientifica internazionale nella definizione e nella messa a punto delle misure di contenimento in ambito di assistenza ambulatoriale e di degenza.

Le attività ambulatoriali e ospedaliere sono state ridotte e i tempi di assistenza al singolo paziente di converso aumentati per garantire il rispetto delle norme di prevenzione SARS CoV-2 e per evitare assembramenti. Sono state al tempo stesso garantite le prestazioni urgenti, le prese in carico e tutti gli interventi di oncologia dermatologica. Tali misure sono state adottate ancor prima che l'azienda ospedaliera procedesse a renderle obbligatorie per tutte le Unità assistenziali aziendali.¹

Altresì pionieristica è stata l'implementazione della tele/audio consulenza da parte dei nostri dermatologi, ancor prima che l'azienda la promuovesse. Essa rappresenta una pratica da tempo adottata in dermatologia ma che durante l'ondata pandemica è risultata estremamente efficace per il controllo a distanza dei malati e per il rinnovo delle prescrizioni terapeutiche verso i pazienti con dermatopatie croniche².

Le stesse misure sono state applicate presso il Presidio Ospedaliero Pediatrico "Salesi" con lo scopo prevalente di azzerare il rischio di veicolare il contagio ad opera dei piccoli pazienti che, notoriamente, non sono considerati soggetti a rischio di sviluppare complicanze rilevanti da COVID-19.^{3,4}

2. Definizione dei protocolli di gestione dei pazienti affetti da patologie dermatologiche croniche sottoposti a trattamenti immunomodulanti

Più di 600 pazienti affetti da patologie croniche cutanee sono attualmente in trattamento presso la Clinica di Dermatologia con terapie immunomodulanti. Questo significa che periodicamente i me-

desimi sono sottoposti a visite di follow-up ed esami di laboratorio e/o strumentali oltre a necessitare di prescrizione per prosecuzione delle cure o per eventuali switch terapeutici. Trattasi quindi di prestazioni non urgenti, ma comunque necessarie a mantenere la continuità terapeutica.

In questo contesto sottolineiamo quanto, durante la tempesta virale, il potenziamento della telemedicina si sia rivelato di grande ausilio gestionale consentendoci di mantenere costanti e proattive le relazioni con i nostri pazienti che inizialmente non erano incoraggiati ad accedere alla struttura ospedaliera.

Oltre a facilitare il rapporto logistico con i pazienti cronici, il gruppo di ricerca "Dermatologia e COVID-19" si è mantenuto costantemente aggiornato su quali fossero le indicazioni globali per il management terapeutico dei pazienti sottoposti a trattamento immunomodulante in corso di pandemia.

Nello specifico sono stati definiti e sviluppati protocolli di gestione terapeutica per i malati di Pemfigo, Psoriasi, Idrosadenite Suppurativa e Dermatite Atopica tenendo conto delle più recenti evidenze fruibili dalla letteratura internazionale e sulla base dei dati di real life della nostra casistica.⁵

In linea generale tutti i pazienti in terapia immunomodulante hanno mantenuto il trattamento prescritto durante tutte le fasi pandemiche, poiché, rispetto al rischio di contrarre il virus a causa della terapia, le evidenze scientifiche hanno stabilito come elemento di maggiore beneficio per i nostri assistiti la cosiddetta "continuità terapeutica". Esortando i pazienti a seguire le comuni misure di prevenzione del contagio, di fatto, non abbiamo verificato un aumento di casi di infezione nei soggetti in terapia immunomodulante rispetto alla popolazione generale.

Naturalmente si è proceduto, man mano, a chiarire anche quale fosse la migliore gestione dei pazienti con malattie infiammatorie immunomediate in terapia immunomodulante che avevano contratto il

COVID-19, facendo in particolare riferimento all'entità dei sintomi, al tipo di terapia effettuata e alla severità della patologia di cui erano sono affetti.⁵⁻⁸

3. Studio delle manifestazioni dermatologiche legate all'infezione acuta e post acuta di SARS CoV-2 e all'uso dei dispositivi di protezione individuale (PPI)

La diffusione dei casi di SARS CoV-2 ha fatto emergere un eterogeneo ventaglio di manifestazioni cliniche associate al COVID-19 di interesse dermatologico, ritenute inizialmente ed erroneamente casuali o sporadiche. Ma già durante i primi mesi di pandemia, grazie al progressivo affinamento diagnostico e al migliorando del flusso delle informazioni scientifiche, il gruppo di Ancona, traendo suggestioni dalla casistica studiata, ha ipotizzato la presenza di un nesso di causalità tra le manifestazioni cutanee via via osservate e la malattia COVID-19.

Nella review pubblicata a maggio del 2020 il Team ha prodotto una disanima delle reazioni cutanee in corso di COVID-19. Sono stati descritti quadri atipici di orticaria, fenomeni esantematici e reazioni vascolari, presenti per lo più in sedi acroposte. Tra queste ultime hanno attratto la nostra attenzione specifiche reazioni pernio like, fenomeni acrocianotici e particolari fenomeni vasculitici a carico dei piccoli vasi ivi compresa la variante Kawasaki like, osservata nei bambini.^{5,9}

Va detto che la fisiopatologia dei differenti tipi di manifestazioni cutanee non è stata ancora definita con certezza dalla comunità scientifica internazionale ma molte ipotesi sono state espresse, anche dal nostro gruppo di ricerca.

Sembrerebbe ormai acclarato che le manifestazioni cutanee in corso di infezione SARS CoV-2 possano essere distinte in due categorie principali: manifestazioni cutanee precoci o acute (rash orticarioidi, esantemi, manifestazioni varicella like) e manifestazioni tardive o post-acute (lesioni pernio like). Fig. 1⁵

Il rash orticarioide, gli esantemi, le



Figura 1 - Eritema pernio in paziente con tampone positivo per SARS CoV-2

vescicole simil varicella appaiono nella maggior parte dei casi in concomitanza con l'inizio dei sintomi respiratori, elemento che fa presumere l'esistenza di un nesso tra queste manifestazioni e la replicazione virale iniziale del SARS CoV-2 ("sepsi virale") da un lato e la tempesta citochinica dall'altro. Le lesioni cutanee simili ai geloni si osservano invece a distanza di giorni dalla comparsa dei sintomi o in assenza di sintomi. Si pensa possano essere correlati alla risposta immunitaria secondaria cellulomediata tipica dell'infezione. Naturalmente sono necessari ulteriori studi per dimostrare in modo inequivocabile tali connessioni, tuttavia, a nostro avviso, è indispensabile focalizzare l'attenzione clinica su tutte le manifestazioni dermatologiche in corso di pandemia, soprattutto se si presentano in soggetti apparentemente sani o paucisintomatici evocando una sorta di spia cutanea precoce della malattia da SARS CoV-2.^{5,9}

Accanto alle manifestazioni cutanee direttamente correlate al COVID-19 si è sviluppata tutta una materia di studio comprendente patologie dermatologiche indirettamente legate alla infezione, conseguenti all'uso dei dispositivi di protezione individuale (mascherine, guanti), alla frequente detersione delle mani e all'uso di igienizzanti su base alcolica. Sono per lo più dermatiti da contatto alle mani, irritative e allergiche, dermatiti periorali, eczemi del volto e acne da mascherina ("maskacne"). E' stata registrata una significativa impennata di tali fenomeni tra gli operatori sanitari, che ha aggravato le condizioni lavorative già logoran-



Figura 2b) Telogen effluvium acuto da SARS Cov-2. È evidente un diradamento diffuso dei capelli. b) Dermatoscopia (10X) mostra che il diametro dei capelli non è variabile ed evidenzia piccoli capelli in ricrescita, di lunghezza variabile e di diametro normale

ti per via della pandemia.⁹⁻¹⁰

Operando in un contesto multidisciplinare, quale quello della nostra Azienda, ci siamo applicati negli ultimi mesi nella analisi della cosiddetta "LONG-COVID syndrome". Affiancando i colleghi infettivologi nei follow-up clinici a 3 – 6 mesi dall'infezione acuta, moderata severa, emerge che il 30% dei pazienti a distanza di tre mesi dalla guarigione presenta patologie a carico del cuoio capelluto, riconducibili a quadri di telogen effluvium per interruzione della fase anagen, fortemente debilitanti e che perdurano per molti mesi dopo l'infezione. Fig. 2¹⁰

4. Studio dell'efficacia dei vaccini di SARS CoV-2 in pazienti affetti da malattie dermatologiche immunomediate in terapia immunosoppressiva

L'introduzione e la diffusione di vaccini costituiti da tecnologie innovative contro il SARS CoV-2, sia di quelli a mRNA (Comirnaty® prodotto da Pfizer-BioNTech, COVID-19 Vaccine Moderna®) sia quelli a vettore virale (Vaxzevria®, prodotto da AstraZeneca® e COVID-19 Vaccine Janssen®) ha sollevato nella classe medica molti interrogativi sulla loro sicurezza ed efficacia in pazienti affetti da malattie immunomediate in trattamento immunosoppressivo o biologico. Trattandosi di tecnologie innovative, non impiegate per la produzione dei comuni vaccini ma

per una produzione tempestiva in condizioni di emergenza, non esistono attualmente in letteratura studi di efficacia e sicurezza condotti su larga scala su questo tipo di pazienti. Per affrontare il problema abbiamo condotto preliminarmente una attenta revisione della letteratura circa i dati di efficacia e sicurezza di vaccini non-COVID ma con meccanismo di azione equiparabile, somministrati a pazienti dermatologici in terapia immunosoppressiva e biologica.

Parallelamente abbiamo avviato uno studio prospettico volto a valutare l'immunità umorale e cellulo-mediata sviluppatasi dopo la vaccinazione COVID.¹¹

Dai risultati dell'analisi retrospettiva è emerso un buon profilo di sicurezza e di efficacia dei vaccini inattivati in pazienti sottoposti a terapia biologica con inibitori di TNF- α , IL-17, IL-12/23, IL-4/13 e IL-23 sebbene per l'ultima classe risultino meno consistenti i livelli di evidenza a causa della mancanza di studi specifici. E' controindicata invece la somministrazione di vaccini vivi attenuati in concomitanza di qualsiasi terapia biologica di interesse dermatologico, ad eccezione di omalizumab. Supportati da queste evidenze, possiamo ragionevolmente ritenere che non ci siano controindicazioni alla somministrazione dei nuovi vaccini COVID-19 in pazienti sottoposti a terapia biologica, in quanto non vivi e quindi paragonabili a

vaccini inattivati, siano essi a mRNA che a vettore virale.¹²

Attualmente siamo ancora in fase pandemica ma vediamo vicini nitidi spiragli di attenuazione della infezione.

Una domanda nasce a questo punto spontanea. Cosa hanno appreso i dermatologi da questi 14 mesi di tempesta virale? In primis abbiamo capito quanto il ruolo del dermatologo nell'ambito della pandemia da COVID-19 sia tutt'altro che marginale ma anzi molto attivo sia nella pianificazione delle strategie per il contenimento dell'infezione, sia nell'individuazione di segni e sintomi cutanei considerabili spie precoci di COVID-19, ed infine nella individuazione di una appropriata gestione dei pazienti affetti da malattie cutanee immunomediate.

In queste pagine abbiamo raccontato la nostra esperienza prendendo spunto dai lavori scientifici internazionali pubblicati in questo anno di pandemia. Con grande soddisfazione le nostre osservazioni e le strategie applicate e suggerite alla comunità scientifica, descritte in dettaglio nei lavori pubblicati, sono state oggetto di considerazione da parte dell'OMS ancor prima che venissero pubblicate.

Ricerche svolte in collaborazione con Federico Diotallevi e Giulia Radi, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche

BIBLIOGRAFIA

1. Radi G, Diotallevi F, Campanati A, Offidani A. Global coronavirus pandemic (2019-nCoV): implication for an Italian medium size dermatological clinic of a II level hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 May;34(5):e213-e214. doi: 10.1111/jdv.16386. PMID: 32201972.
2. Radi G, Simonetti O, Diotallevi F, Campanati A, Brisigotti V, Molinelli E, Offidani A. How can I take care of you? The dermatologist meets patients' needs during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4):e13740. doi: 10.1111/dth.13740. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32478970; PMCID: PMC7300570.
3. Simonetti O, Diotallevi F, Campanati A, Brisigotti V, Radi G, Molinelli E, Boby I, Martina E, Paolinelli M, Sapigni C, Offidani A. Global coronavirus pandemic (SARS-CoV-2): Past, present, and future of pediatric dermatology. *Dermatol Ther.* 2020 Sep;33(5):e13767. doi: 10.1111/dth.13767. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32500648; PMCID: PMC7300526.
4. Diotallevi F, Radi G, Campanati A, Simonetti O, Martina E, Molinelli E, Brisigotti V, Offidani A. Time to restart: protocol of resu-

mption of activities of a dermatological clinic of a level II hospital in the COVID-19 era. *Int J Dermatol.* 2020 Nov;59(11):1411-1413. doi: 10.1111/ijd.15187. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32966610; PMCID: PMC7537291.

5. Campanati A, Brisigotti V, Diotallevi F, D'Agostino GM, Paolinelli M, Radi G, Rizzetto G, Sapigni C, Tagliati C, Offidani A. Active implications for dermatologists in 'SARS-CoV-2 ERA': Personal experience and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Aug;34(8):1626-1632. doi: 10.1111/jdv.16646. PMID: 32426855; PMCID: PMC7276770.

6. Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, Diotallevi F, Radi G, Cirioni O, D'Errico MM, Offidani A. Safety and Efficacy of Vaccines during COVID-19 Pandemic in Patients Treated with Biological Drugs in a Dermatological Setting. *Healthcare (Basel).* 2021 Apr 1;9(4):401. doi: 10.3390/healthcare9040401. PMID: 33916122; PMCID: PMC8067116.

7. Diotallevi F, Simonetti O, Radi G, Campanati A, Brisigotti V, Tagliati C, Rizzetto G, Martina E, Offidani A. Management of patients with pemphigus vulgaris during the COVID-19 pandemic: Experience of a second level dermatology center. *Australas J Dermatol.* 2021 Feb;62(1):e158-e159. doi: 10.1111/ajd.13414. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32757275; PMCID: PMC7436698.

8. Molinelli E, Diotallevi F, Simonetti O, Brisigotti V, Sapigni C, Radi G, Campanati A, Offidani A. Management of patients with hidradenitis suppurativa during the COVID-19 pandemic: Risk and benefit of immunomodulatory therapy. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14256. doi: 10.1111/dth.14256. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32860474.

9. Diotallevi F, Campanati A, Bianchelli T, Bobyr I, Luchetti MM, Marconi B, Martina E, Radi G, Offidani A. Skin involvement in SARS-CoV-2 infection: Case series. *J Med Virol.* 2020 Nov;92(11):2332-2334. doi: 10.1002/jmv.26012. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32410241; PMCID: PMC7272997.

10. Rizzetto G, Diotallevi F, Campanati A, Radi G, Bianchelli T, Molinelli E, Mazzanti S, Offidani A. Telogen effluvium related to post severe Sars-Cov-2 infection: Clinical aspects and our management experience. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14547. doi: 10.1111/dth.14547. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33190397; PMCID: PMC7744849.

11. Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, Diotallevi F, Radi G, Cirioni O, D'Errico MM, Offidani A. Safety and Efficacy of Vaccines during COVID-19 Pandemic in Patients Treated with Biological Drugs in a Dermatological Setting. *Healthcare (Basel).* 2021 Apr 1;9(4):401. doi: 10.3390/healthcare9040401. PMID: 33916122; PMCID: PMC8067116.

12. Diotallevi F, Campanati A, Radi G, Martina E, Rizzetto G, Barbadoro P, D'Errico MM, Offidani A. Vaccination against SARS-CoV-2 and psoriasis: the three things every dermatologist should know. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Mar 29. doi: 10.1111/jdv.17256. Epub ahead of print. PMID: 33780556.

Formazione

Protocolli di educazione terapeutica per persone nella fase di recupero dopo COVID-19

Un approccio di tele-assistenza alla salute

Marianna Capecci, Lucia Pepa, Maria Gabriella Ceravolo

L'infezione da SARS-CoV-2 determina una sindrome respiratoria acuta (Covid-19) ormai riconosciuta come patologia multiorgano, la cui gravità è molto variabile. (Macedo A, et al. *Ann Epidemiol.* 2021) Dal 20% all'80% dei pazienti sopravvissuti al Covid-19, a seconda della severità di malattia, presenta sequele clinicamente significative post-Covid-19 (Loerinc LB, et *Healthc (Amst).* 2021; Huang C et al *Lancet.* 2021): una sindrome da decondizionamento che può variare da forme lievi a grave, affaticamento, atrofia muscolare e dolore, vertigini, tolleranza molto bassa ai minimi sforzi, depressione e ansia, sindrome neurologica post-critica e neuropatie periferiche caratterizzano la sindrome ora chiamata long-Covid.

Il distanziamento sociale ha rappresentato per lungo tempo l'unica efficace arma contro il dilagare del contagio fino all'implementazione dei vaccini, tuttavia ha avuto ricadute drammatiche sull'assistenza soprattutto delle persone fragili o con patologie croniche e sull'assistenza riabilitativa degli stessi pazienti post-Covid. La tele-assistenza è apparsa un'opzione utile a raggiungere in sicurezza i pazienti. (Negrini et al 2020) Pertanto con l'aiuto dei medici della Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa del nostro Ateneo e del personale della Clinica di Neurorabilitazione degli Ospedali Riuniti

di Ancona, forti di pregresse esperienze in telerabilitazione (Capecci et al 2018, 2019), di un team multidisciplinare e di una piattaforma attrezzata abbiamo preparato e reso disponibile online gratuitamente un programma di educazione ed assistenza per persone che avessero superato la polmonite post-Covid-19 con esiti a fine Marzo 2020. Successivamente ne abbiamo monitorato l'uso con l'obiettivo di verificare la fattibilità (Pepa et al 2021).

La piattaforma di telemedicina

Un originale programma di educazione terapeutica alla gestione delle conseguenze post-infettive della malattia da SARS-CoV-2, Covid-19, è stato pubblicato online e reso disponibile gratuitamente in lingua italiana e inglese, il 31 marzo 2020. Esso mira a promuovere l'esecuzione di esercizi respiratori e motori, è dettagliato su una piattaforma web, accessibile da qualsiasi dispositivo (smartphone, tablet, laptop) e qualsiasi sistema operativo (Android, Windows, iOS) all'url <https://www.rehab-univpm-it/public/#/covid>, gratuitamente. Le interfacce utente e le pagine web sono state sviluppate seguendo le Linee guida per l'accessibilità dei contenuti web per una corretta progettazione delle pagine web e per garantire la riservatezza.

Utenti

Gli utenti target sono: gli specialisti della riabilitazione (fisioterapisti o clinici), che hanno necessità di prescrivere esercizi a pazienti in fase di recupero post Covid-19 e i soggetti adulti (>18 anni) in fase di convalescenza dopo aver sofferto di Covid-19. Rappresentano criteri di esclusione per l'uso riabilitativo i soggetti con segni di polmonite in fase attiva, persistente e grave insufficienza respiratoria (SPO2 a riposo < 92%); febbre, disturbi del ritmo cardiaco, infarto del miocardio in fase acuta, scompenso cardiaco, ipertensione non controllata, demenza, epilessia, disabilità acquisita o preesistente con Rankin score > 3.

Contenuti educativi/terapeutici

Il materiale didattico è composto da una selezione di 28 filmati i quali mostrano altrettanti esercizi respiratori e di attivazione motoria, con un audio tutorial che fornisce istruzioni specifiche su come eseguire i movimenti corretti. Questi contenuti sono archiviati sulla piattaforma web e organizzati in 3 diversi percorsi didattici (scenari) che si adattano ad esigenze diverse sulla base della gravità del Covid-19. Un opuscolo informativo, disponibile online sulla piattaforma, fornisce tutte le informazioni dettagliate sull'utilizzo del sistema riabilitativo. (https://www.rehab-univpm.it/public/assets/img/home/booklet_covid.pdf) Gli utenti sono stati invitati ad utilizzare la scala di Borg e la scala della dispnea di Barthel prima e durante l'allenamento, al fine di garantire la sicurezza e monitorare le loro prestazioni.

Controllo della fattibilità e della sicurezza

L'utilità, la fattibilità, l'impatto e l'efficacia dell'approccio di telemedicina proposto per il recupero da Covid-19 sono stati valutati analizzando i seguenti dati: (1) numero di visite nella piattaforma web e visualizzazioni delle pagine; (2) le risposte ad un questionario rivolto all'utente. Il questionario è stato reso disponibile sulla piattaforma per essere compilato su base volontaria ed anonima. Ha fornito informazioni sui dati demografici e clinici degli utenti della piattaforma, sulla sicurezza dei protocolli e sull'utilità segnalata dai soggetti per gestire la fatica e l'ansia. La suddetta analisi dettagliata dei dati è stata condotta dal 31 marzo 2020 al 25 febbraio 2021.

Risultati

La piattaforma web ha registrato una media di 167 visite e 455 pagine viste al giorno dal 31 marzo 2020 al 7 marzo 2021. L'andamento delle visualizzazioni di pagina e delle visite alle piattaforme è mostrato in Fig. 1.

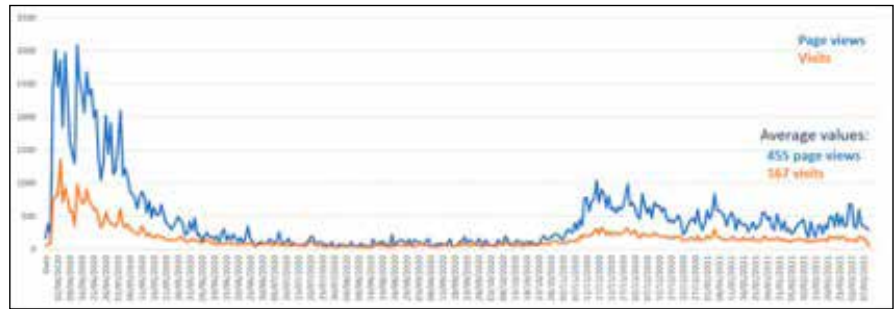


Figura 1 - Trend delle visite del sito e delle pagine visionate tra il 31 Marzo 2020 ed il 07 Marzo 2021.

Al questionario hanno risposto 190 persone dal 31 marzo al 25 febbraio 2021: 94(49%) utenti maschi, 35(18%) con età compresa tra i 20 e 40 anni, 106(55%) tra i 40 ed i 60 anni, 51(27%) tra i 61 e gli 80 anni. 72(42%) persone provenivano dal nord Italia, 57 (33%) dal centro e 42 (25%) dal sud e hanno trovato la piattaforma navigando sul web (109(57%)) o tramite associazioni scientifiche (36(19%)). 138(73%) persone hanno utilizzato la piattaforma per eseguire l'allenamento e 36(19%) per raccomandarne l'esecuzione, 15(8%) per informarsi sul Covid-19.

60(32%) utenti erano stati ricoverati per Covid-19 e dimessi a casa, 10(5%) erano ancora convalescenti in ospedale, 76(40%) erano stati curati a casa; 24(13%) erano fisioterapisti (13%) e 11(6%) medici.

L'80% dei soggetti affetti da sindrome post-Covid-19 riferiva di soffrire di "fatica" durante l'esecuzione delle attività della vita quotidiana (ADL); in media la fatica era pari a 6,3 (DS:2; mediana: 7; scala NRS intervallo = 1-10; 1=per nulla; 10=moltissimo). Il miglioramento percepito

dopo l'allenamento è stato pari a 6,7 in media (DS: 2; Mediana 7; intervallo: 1-10) (NRS: 1-10). Non è emersa differenza statisticamente significativa tra la fatica residua in soggetti che hanno sofferto di Covid-19 trattati in ospedale rispetto a quelli trattati a domicilio (Fig 2).

Circa il 64% dei soggetti ha riferito di soffrire di sintomi d'ansia correlati al Covid-19 da moderati a gravi e il 54% ha percepito un miglioramento dopo l'allenamento. In media l'ansia veniva auto-stimata come pari a 6.1 (2,6 DS; Mediana: 6; Range =1-10). Dopo il trattamento riferivano di aver percepito un miglioramento pari a 6 in media (2.3 DS; Mediana 6; range:1-9). Nessuna differenza significativa tra diversi gruppi di pazienti

In una scala NRS da 1 (= scarso) a 5 (=eccellente), il livello di soddisfazione rispetto ai contenuti del progetto era in media pari a 4,3 (DS: 0.7, mediana 4, range: 2-5). L'89% degli utenti ha ritenuto rilevante (44%) o molto rilevante (45%) l'opuscolo informativo allegato al progetto. Il 91% ha ritenuto rilevante (32%) o

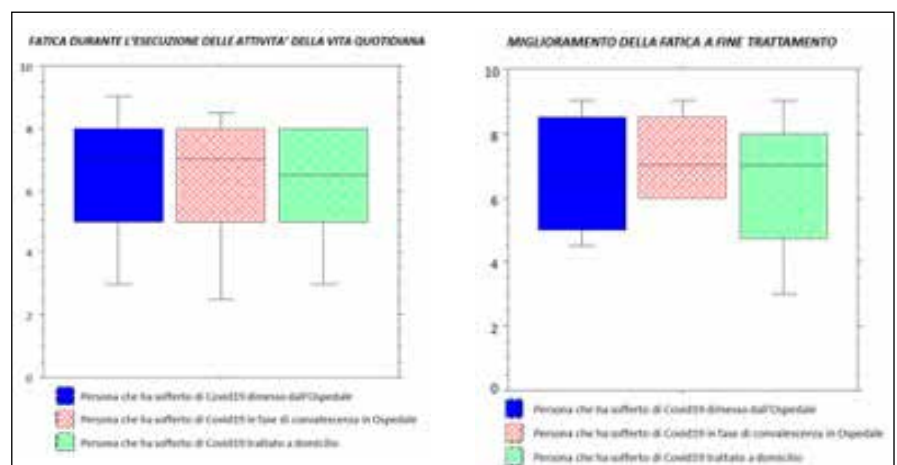


Figura 2

molto rilevante (59%) la presenza del programma dettagliato dell'allenamento. Il 90% ha ritenuto rilevante (24%) o molto rilevante (96%) la presenza dei video. I dati segregati per il gruppo tra i clinici (fisioterapisti e medici) evidenziano percentuali di apprezzamento sovrapponibili a quelle generali degli utenti.

Dalla chat-bot sono emersi alcuni problemi con l'audio, troppo basso, e non sono stati segnalati mai effetti collaterali, alcuni utenti hanno richiesto di implementare il sistema con protocolli più intensivi per le fasi di recupero successive a quella post-acuta.

Conclusioni

La piattaforma è stata pubblicata per la prima volta online nel marzo 2020 per far fronte alle conseguenze clinico assistenziali correlate al diffondersi del Covid-19 e per superare le barriere create dalla necessità di allontanamento sociale in era pandemica. Le visite alla piattaforma web e le pagine visualizzate dimostrano una stretta correlazione con l'andamento della pandemia.

I dati del questionario evidenziano la persistenza di fatica ed ansia dopo il Covid-19 in più della metà dei pazienti dopo la guarigione dalla infezione in linea con Loerinc et al (Lancet 2021)

A causa delle circostanze uniche di fornire cure di transizione durante una pandemia, coloro che si occupano della continuità assistenziale post-dimissione si sono dovuti adattare alle esigenze ed ai limiti specifici identificati per la cura dei pazienti COVID-19. Le risposte al questionario indicano un'utilità percepita di questo servizio di tele-educazione tanto dai pazienti quanto dai sanitari.

Limitazioni all'implementazione della tele-riabilitazione sono presenti nel caso in cui i pazienti siano senza una diagnosi funzionale o gravemente disabili o privi di sistemi di monitoraggio/assistenza domiciliare. Infine, è necessaria una regolamentazione specifica per gestire i problemi di privacy e affrontare la sfida della sicurezza informatica in modo efficace.

BIBLIOGRAFIA

Pepa L, Pigliapoco Martina, Bisoglio Paola, Lambertucci Alice, Coccia M, Ercolani L, Aringolo M, Hibel M, Gastaldi A, Andrenelli E, Cima R, Spalazzi L, Ceravolo MG, Capecci M. Therapeutic exercise protocols for people recovering after covid-19: a tele-health approach. Foritaal 2020. Springer 2021 REVISED ACCEPTED in press

Negrini S, Kiekens C, Bernetti A, Capecci M, Ceravolo MG, Lavezzi S, Zampolini M, Bolchini P. Telemedicine from research to practice during the pandemic. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Jun;56(3):327-330. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06331-5. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329593.

Capecci M, Ceravolo MG, Ferracuti F, Iarlori S, Monteriu A, Romeo L, Verdini F. The KIMORE Dataset: Kinematic Assessment of Movement and Clinical Scores for Remote Monitoring of Physical Rehabilitation. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2019 Jul;27(7):1436-1448. doi: 10.1109/TNSRE.2019.2923060. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31217121.

Capecci, M., Ceravolo, M.G., Ferracuti, F., Iarlori, S., Kyrki, V., Monteriu, A., Romeo, L. & Verdini, F. 2018, "A Hidden Semi-Markov Model based approach for rehabilitation exercise assessment", Journal of Biomedical Informatics; J Biomed Inform, vol. 78, pp. 1-1. Capecci M., Ciabattini L., Ferracuti F., Monteriu A., Romeo L. and Verdini F., "Collaborative design of a telerehabilitation system enabling virtual second opinion based on fuzzy logic", IET Comput. Vis., vol. 12, pp. 502-512, Jun. 2018.

La formazione specialistica in urologia durante la prima fase della pandemia COVID-19

Andrea Galosi

L'obiettivo dello studio è stato quello di indagare come la pandemia di COVID-19 ha modificato la formazione urologica in Italia. In questo studio multicentrico italiano abbiamo comparato la formazione degli specializzandi all'apice della pandemia con la loro precedente attività. Complessivamente sono 387 (67.1%) gli specializzandi urologi italiani. Gli obiettivi principali indagati erano le attività cliniche/chirurgiche, il distanziamento sociale, la didattica a distanza e la telemedicina. La specializzazione in urologia della

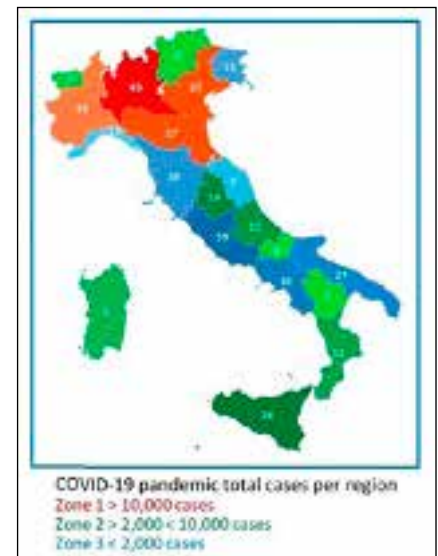


Figura 1 - Distribuzione topografica degli specializzandi di urologia che hanno risposto al questionario in relazione alle 3 zone geografiche definite in base ai casi di COVID-19

durata di 5 anni è una delle più impegnative in quanto basata su lezioni frontali, attività clinica di reparto, diagnostica ambulatoriale ed attività chirurgica (bassa, media e alta complessità). Durante la pandemia ed a seguito della riorganizzazione degli ospedali, questo programma ha subito dei cambiamenti obbligati.

Metodologia

La popolazione è stata stratificata in base all'anno di specialità (junior/senior), al tipo di ospedale (COVID/non-COVID) e all'area geografica secondo il numero di casi di COVID-19 (zona 1 >10000 casi; zona 2 tra 2000 e 10000 casi; zona 3 <2000 casi) (Fig. 1). Le Marche, e quindi gli Ospedali Riuniti di Ancona, rientravano in zona 3.

Risultati

Dei partecipanti allo studio l'85.1% lavorava in un ospedale con pazienti COVID. L'attività clinica e di formazione in ospedale è stata significativamente ridotta in tutti i gruppi analizzati; le attività ambulatoriali hanno subito una riduzione significativa in tutti i gruppi analizzati ($p < 0.0001$) ad eccezione per chi lavorava in un ospedale non-COVID ($p = 0.23$). L'attività endoscopica, la chirurgia open e quella mininvasiva hanno subito un'importante riduzione in tutte le categorie, compre-



Figura 2 - Confronto fra le attività a marzo 2020 e ottobre/novembre 2019 nei diversi gruppi

so negli ospedali non-COVID ($p < 0.0001$). Questo lo si può notare anche dall'istogramma in figura 2 che mostra le diverse attività prima (ottobre/novembre 2019) e durante la pandemia (marzo 2020). Questo si è verificato negli interventi chirurgici anche nella chirurgia laparoscopica robot-assistita, come accaduto nell'Ospedale Torrette di Ancona

che ospitava pazienti COVID. L'anno di specialità si è dimostrato essere un fattore predittivo indipendente per quanto riguarda tutte le modifiche delle attività nel periodo COVID in tutte le zone. L'essere specializzando senior era associato ad un minor impatto della riduzione delle attività. Quindi agli specializzandi più esperti sono stati affidate

più attività. Il lavorare in un ospedale con pazienti COVID si è dimostrato essere un fattore predittivo indipendente sulla riduzione dell'attività dello specializzando. In Italia, il 52.9% degli specializzandi ha dichiarato che non sono mai stati attivati strumenti per la didattica a distanza, mentre il

46.1% si è dimostrato soddisfatto/molto soddisfatto di come la didattica a distanza ha incrementato la loro formazione. Il 61.1% riporta che a marzo 2020 non si sono svolte riunioni multidisciplinari telematiche. Il 44.8% degli specializzandi, inoltre, sottolinea come il rapporto umano con i colleghi si sia ridotto significativamente.

A differenza della media italiana, ad Ancona è stata attivata sia la didattica a distanza che le riunioni multidisciplinari telematiche, aumentando l'adesione degli specializzandi dislocati nella Rete Regionale delle Marche. I programmi formativi fuori sede sono stati tutti temporaneamente sospesi (Istituto Nazionale Tumori, Università di Parigi e Bordeaux).

La popolazione dello studio è ben rappresentativa degli specializzandi italiani di urologia distribuiti nelle diverse regioni. La maggior parte degli specializzandi nell'era COVID ha lavorato meno ore, ha frequentato per meno ore l'ambulatorio, eseguito meno procedure diagnostiche e procedure ambulatoriali ed è stato meno coinvolto negli interventi di chirurgia maggiore. Un'analisi multivariata ha mostrato che lavorare in zona 2 o 3 ed essere uno specializzando anziano era associato ad una minore riduzione delle attività cliniche/formative e attività chirurgiche ambulatoriali, mentre lavorare in un ospedale COVID ed essere uno specializzando senior era associato ad una maggior riduzione delle attività ambulatoriali. Questi dati confermano che gli ospedali COVID e le zone con un'inciden-

za maggiore di casi di Sars-CoV-2 sono stati i più colpiti nella riduzione delle attività che potevano essere rimandate.

Dai risultati ottenuti bisogna sottolineare come la didattica a distanza e la telemedicina sono ancora distanti dall'essere considerate attività di routine.

In controtendenza con i dati complessivi è il significativo incremento delle relazioni interpersonali con i colleghi che si è notato nelle zone ad alto rischio rispetto a quelle a basso rischio. Questa apparente contraddizione può essere relativa al fatto che nelle aree con un altissimo numero di decessi, il supporto tra colleghi ha permesso di far fronte alla situazione catastrofica che qualche ospedale stava attraversando.

Un altro dato interessante da analizzare è la qualità dell'insegnamento; anche questa ha subito delle modifiche, in quanto gli Urologi si sono sempre più dedicati ad eseguire interventi nel miglior modo possibile riducendo al minimo le complicanze post-chirurgiche e ottimizzando la gestione dei posti letto assegnati al reparto. Questa attività ha inevitabilmente tolto spazio alla formazione degli specializzandi. La piccola chirurgia e le procedure endoscopiche d'elezione, nelle quali sono coinvolti maggiormente gli specializzandi, sono quelle che hanno subito una maggiore riduzione e questo ha dato loro meno opportunità di migliorare le loro abilità pratiche.

Per quanto riguarda la scuola di specialità in Urologia dell'Università Politecnica delle Marche i

posti dedicati per l'anno accademico 2019/2020 sono stati 8 con un incremento di 3 unità rispetto al precedente anno. Questo perché la pandemia ha mostrato dei limiti e dei gap che il nostro Sistema Sanitario Nazionale deve colmare, fra i più importanti la carenza di medici specialisti. L'urologia infatti è dedicata alla cura di 3 tumori che sono tra i primi 6 più frequenti (prostata, vescica e rene) oltre alla calcolosi urinaria che ha un impatto sociale. Nell'nostra Scuola afferiscono medici provenienti da tutta Italia ed il tasso di occupazione post-specializzazione è altissimo. In conclusione la pandemia da COVID-19 rappresenta una sfida senza precedenti per il sistema Universitario collegato al SSN. L'enorme cambiamento nelle attività quotidiane degli specializzandi si riflette in una riduzione di tutte le attività cliniche e di formazione, ciò nonostante la formazione si è svolta in sicurezza per tutti. Soluzioni tecnologiche innovative come i simulatori di interventi chirurgici e la didattica video-assistita nella chirurgia possono entrare a far parte del futuro della formazione degli urologi di domani.

BIBLIOGRAFIA

Busetto GM, Del Giudice F, Mari A, Sperduti I, Longo N, Antonelli A, Galosi AB, et al. How Can the COVID-19 Pandemic Lead to Positive Changes in Urology Residency? *Front Surg.* 2020 Nov 24;7:563006. doi: 10.3389/fsurg.2020.563006. PMID: 33330604; PMCID: PMC7732553

Ricerche svolte in collaborazione con Pietro Tramanzoli, Medico Specialista in formazione in Urologia, Università Politecnica delle Marche

Autori

Aboud dott.ssa Nairus

Medico in formazione specialistica in Endocrinologia DISCLIMO UNIVPM
SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Agostini dott. Andrea

Ricercatore DISCLIMO UNIVPM - Dipartimento di Scienze Radiologiche
SOD Clinica di Radiologia AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Andrenelli dott.ssa Elisa

Medico specialista in Medicina fisica e Riabilitativa
Assegnista di ricerca - DIMSC UNIVPM

Amoroso prof. Salvatore

Professore Ordinario Farmacologia Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM

Aquilanti dott. Luca

Dottorando DISCO UNIVPM
Clinica Odontoiatrica IRCCS INRCA

Aquili dott. Alberto

Medico in formazione specialistica in Ortopedia e Traumatologia DISCLIMO UNIVPM
Clinica Ortopedica dell'Adulto e Pediatrica, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Armilli dott.ssa Maria Cristina

Tecnico di Laboratorio Biomedico DISCLIMO UNIVPM
SOSD Immunologia Clinica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Arnaldi prof. Giorgio

Professore Associato Endocrinologia DISCLIMO UNIVPM
Clinica di Endocrinologia e Malattie del metabolismo AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Balercia prof. Giancarlo

Professore Ordinario Endocrinologia DISCLIMO UNIVPM
Direttore Clinica di Endocrinologia e Malattie del metabolismo AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Benedetti Cacciaguerra dott. Andrea

Specializzando Chirurgia Generale DIMSC UNIVPM
Clinica di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Berardi prof.ssa Rossana

Professore Ordinario Oncologia medica DISCLIMO UNIVPM
Direttore SOD Clinica oncologica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Berretta dott.ssa Antonella

Tecnico di Laboratorio Biomedico DISCLIMO UNIVPM
SOSD Immunologia Clinica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Bilò dott.ssa Maria Beatrice

Ricercatore MED/09 DISCLIMO UNIVPM
SOSD Allergologia AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Bonifazi prof.ssa Martina

Professore Associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM

Borgheresi dott.ssa Alessandra

Ricercatrice DISCLIMO UNIVPM - Dipartimento di Scienze Radiologiche SOD. Clinica di Radiologia AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Brescini dott.ssa Lucia

Ricercatrice Dipartimento di Eccellenza DISBSP, UNIVPM
SOD Clinica Malattie Infettive, Parassitologia, Epatiti Croniche, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Butini dott. Luca

DISCLIMO UNIVPM
SOSD Immunologia Clinica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Capecchi prof.ssa Marianna

Professore Associato Medicina fisica e Riabilitativa DiMSC UNIVPM
SOD Clinica di Neuroriabilitazione AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Carotti prof.ssa Marina

Professore Associato di Radiodiagnostica DISCLIMO UNIVPM
Dipartimento di Scienze Radiologiche SOD Clinica di Radiologia AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Carsetti dott. Andrea

Ricercatore MED/41 Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM
Clinica di Anestesia e Rianimazione AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Catassi prof. Carlo

Professore Ordinario di Pediatria generale e specialistica, DISCO UNIVPM
Direttore Clinica Pediatrica, Ospedale G. Salesi Ancona

Cecati dott.ssa Monia

Assegnista di Ricerca di Biologia DISCO UNIVPM

Ceravolo prof.ssa Maria Gabriella

Professore Ordinario Medicina fisica e Riabilitativa DiMSC UNIVPM
Direttore SOD Clinica di neuroriabilitazione AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Ciarloni dott. Alessandro

Medico in formazione specialistica in Endocrinologia DISCLIMO UNIVPM
SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Cinti prof. Saverio

Direttore Centro Obesità UNIVPM

Cola dott. Marco Fabio

Medico in formazione specialistica in Medicina Interna UNITS
SOD Medicina Clinica AOU di Trieste

Contegiacomo Silvia

Studentessa Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia UNIVPM

Conti prof. Pio

Professore Emerito, già Professore Ordinario di Immunologia, Università di Chieti

Corvaro dott. Stefano

Tecnico di Laboratorio Biomedico DISCLIMO UNIVPM
SOSD Immunologia Clinica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Costantini dott. Andrea

Ricercatore MED/09 DISCLIMO UNIVPM
SOSD Immunologia Clinica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Di Carlo dott. Marco

Ricercatore DISCLIMO UNIVPM
Clinica Reumatologica, Presidio Ospedaliero "Carlo Urbani", Jesi (Ancona)

Dobran dott. Mauro

Ricercatore MED/27 DIMSC UNIVPM
Clinica di Neurochirurgia AOU Ospedali Riuniti Ancona

Donati prof. Abele

Professore Ordinario di Anestesiologia, Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM
Direttore Clinica di Anestesia e Rianimazione AOU Ospedali Riuniti Ancona

Espinosa dott.ssa Emma

Ricercatore Medicina Interna DISCLIMO UNIVPM
Direttore UOC Geriatria AORMN Azienda Ospedaliera Marche Nord

Falsetti dott. Lorenzo

SOD Medicina Interna Generale e Subintensiva AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Farinelli dott. Luca

Medico in formazione specialistica in Ortopedia e Traumatologia, DISCLIMO UNIVPM
Clinica Ortopedica dell'Adulto e Pediatrica, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Ferrante prof. Luigi

Professore Ordinario di Statistica medica Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM
Direttore Centro EBI UNIVPM

Gabrielli prof. Armando

MD DISCLIMO UNIVPM
Fondazione di Medicina Molecolare e Terapia Cellulare

Gallegati dott.ssa Silvia

Dottoranda Dipartimento di Eccellenza DIMA UNIVPM

Galli prof. Massimo

Professore Ordinario di Malattie Infettive
Direttore Divisione di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomolecolari, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan University School of Medicine, Milano

Galosi prof. Andrea Benedetto

Professore Associato di Urologia, UNIVPM
Direttore Clinica Urologica AOU Ospedali Riuniti Ancona

Gamberini dott. Andrea

Clinica Malattie infettive AOU Ospedali Riuniti Ancona

Gasparini prof. Stefano

Professore Ordinario Malattie dell'Apparato Respiratorio Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM

Giacchetti dott.ssa Gilberta

Clinica di Endocrinologia e Malattie del metabolismo AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Giacometti prof. Andrea

Professore Ordinario Malattie Infettive Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM
Direttore SOD Clinica Malattie Infettive Tropicali, Parassitologia, Epatiti Croniche, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Giancola dott.ssa Giulia

Medico in formazione specialistica in Endocrinologia DISCLIMO UNIVPM
SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Gigante prof. Antonio Pompilio

Professore Ordinario Ortopedia e Traumatologia DISCLIMO UNIVPM
Direttore SOD Clinica Ortopedica dell'Adulto e Pediatrica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Giovagnoni prof. Andrea

Professore Ordinario di Radiodiagnostica DISCO UNIVPM
Direttore Dipartimento di Scienze Radiologiche SOD Clinica di Radiologia, AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Giulietti dott. Matteo

RTDB di Biologia DISCO UNIVPM

Lariccia prof. Vincenzo

Professore Associato Farmacologia Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM

Lionetti prof.ssa Maria Elena

Professore Associato di Pediatria generale e specialistica, DISCO UNIVPM
Clinica Pediatrica, Ospedale G. Salesi Ancona

Magi prof.ssa Simona

Professore Associato Farmacologia Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM

Marotto dott.ssa Daniela

Ricercatrice - Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan University School of Medicine, Milano

Martino dott.ssa Marianna

Dottorando di ricerca Human Health XXXV ciclo DISCLIMO UNIVPM
SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del metabolismo AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Mingoia prof.ssa Marina

Professore Associato Laboratorio di Microbiologia Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM

Minorati dott. Davide

Dipartimento di Radiologia ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan University School of Medicine, Milano

Mocchegiani prof. Federico

Professore Associato Chirurgia HPB e Trapianti DIMSC UNIVPM
Clinica di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Moroncini prof. Gianluca

Professore Ordinario Medicina Interna DISCLIMO UNIVPM
Direttore SOD Clinica Medica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Offidani prof.ssa Annamaria

Professore Ordinario Dermatologia DISCLIMO UNIVPM
Direttore SOD Clinica di Dermatologia AOU Ospedali Riuniti Ancona

Olivieri prof. Attilio

Professore Ordinario di Ematologia DISCLIMO UNIVPM
Direttore Clinica di Ematologia AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Olivieri prof.ssa Fabiola

Professore Ordinario di Patologia Generale DISCLIMO UNIVPM
Dirigente biologo, Centro di Patologia Clinica e Terapia Innovativa, IRCCS INRCA, Ancona

Orsini prof.ssa Giovanna

Professore Associato di Malattie Odontostomatologiche DISCO UNIVPM

Pepa dott.ssa Lucia

Specialista in Ingegneria elettronica
Assegnista di ricerca - DiMSC UNIVPM

Piva prof. Francesco

Professore Associato di Biologia DISCO UNIVPM

Poloni prof.ssa Antonella

Professore Associato di Ematologia DISCLIMO UNIVPM
Clinica di Ematologia AOU Ospedali Riuniti Ancona

Pomponio dott. Giovanni

SOD Clinica Medica AOU Ospedali Riuniti Ancona

Procaccini prof. Maurizio

Professore Ordinario di Malattie Odontostomatologiche DISCO UNIVPM
Direttore Clinica Odontoiatrica IRCCS INRCA Ancona

Procopio prof. Antonio Domenico

Professore Ordinario di Patologia Generale e Clinica DISCLIMO UNIVPM
Direttore, UOC Centro di Patologia Clinica e Terapia Innovativa, INRCA-IRCCS Ancona

Rappelli prof. Giorgio

Professore Associato di Malattie Odontostomatologiche DISCO UNIVPM
Clinica Odontoiatrica IRCCS INRCA Ancona

Rippo prof.ssa Maria Rita

Professore Associato Scienze Tecniche di Medicina e di Laboratorio, DISCLIMO UNIVPM

Sabanovic dott.ssa Berina

Dottoranda di Scienze Biomediche DISCO UNIVPM

Salaffi prof. Fausto

Professore Associato di Reumatologia DISCLIMO UNIVPM
Clinica Reumatologica Presidio Ospedaliero "Carlo Urbani", Jesi (Ancona)

Salvio dott. Gianmaria

Dottorando di ricerca Human Health XXXV ciclo DISCLIMO UNIVPM
SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Sarzani prof. Riccardo

Professore Ordinario Medicina Interna DISCLIMO UNIVPM
Direttore UOC Clinica di Medicina Interna e Geriatria, IRCCS-INRCA Ancona

Sarzi-Puttini prof. Piercarlo

Professore Ordinario di Reumatologia
Direttore Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan University School of Medicine, Milano

Serfilippi Tiziano

Laureando in Medicina e Chirurgia, Tesista in Farmacologia Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM

Skrami prof.ssa Edlira

Professore Associato di Statistica Medica Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM
Centro EBI UNIVPM

Svegliati Baroni prof. Gianluca

Professore Associato di Gastroenterologia DISCLIMO UNIVPM
Responsabile SOSD Danno epatico e Trapianti AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Tagliabracci prof. Adriano

Professore Ordinario di Medicina Legale
Direttore del Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM

Tardella dott.ssa Marika

Clinica Reumatologica, Presidio Ospedaliero "Carlo Urbani", Jesi (Ancona)

Temperini prof. Valerio

Professore Associato di Economia e Gestione delle Imprese Dipartimento di Eccellenza DIMA UNIVPM

Toujani Marwa

Laureanda in Medicina e Chirurgia, Tesista in Farmacologia Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM

Turchi dott.ssa Chiara

Ricercatore MED/43 Dipartimento di Eccellenza DISBSP UNIVPM

Viola dott.ssa Nadia

DISCLIMO UNIVPM
SOSD Immunologia Clinica AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Vivarelli prof. Marco

Professore Ordinario Chirurgia HPB e Trapianti DIMSC UNIVPM
Direttore SOD Clinica di Chirurgia Epatobiliare, Pancreatica e dei Trapianti AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Zaccone dott. Vincenzo

SOD Medicina Interna Generale e Subintensiva AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Zuccatosta dott.ssa Lina

Direttore SOD Pneumologia AOU Ospedali Riuniti di Ancona

Sommario

Prima sezione - Ricerca (pag. 3)

Risposta immune cellulo-mediata virus-specifica in soggetti precedentemente esposti a-o vaccinati contro SARS-COV-2, *Andrea Costantini, Maria Cristina Armillei, Antonella Berretta, Stefano Corvaro, Nadia Viola, Luca Butini (pag. 3)*

Persistenza di disfunzione endoteliale nella fase post-acuta del COVID-19: studio prospettico osservazionale di una ampia coorte di pazienti a tre mesi di follow-up, *Lorenzo Falsetti, Vincenzo Zaccone, Silvia Contegiacomo, Gianluca Moroncini (pag. 4)*

La risposta infiammatoria nell'infezione da SARS-COV-2: opportunità e sfide terapeutiche, *Vincenzo Lariccia, Simona Magi, Tiziano Serfilippi, Marwa Toujani, Salvatore Amoroso (pag. 6)*

“Come e perché” gli studi sull’“inflammaging” possono contribuire alla comprensione dei meccanismi patogenetici della malattia COVID-19, suggerendo potenziali biomarcatori diagnostico/prognostici, *Fabiola Olivieri (pag. 7)*

Analisi di espressione genica e metodiche vaccinali emergenti in COVID-19, *Francesco Piva, Matteo Giulietti, Berina Sabanovic, Monia Cecati (pag. 9)*

SARS-COV-2 e Sindromi Mielodisplastiche: una foto dell'esperienza italiana durante il lock-down, *Antonella Poloni (pag. 11)*

Molecole naturali della medicina tradizionale mediterranea conto il COVID-19, *Antonio Domenico Procopio (pag. 11)*

Sequenziamento dell'intero genoma del virus SARS-COV-2 mediante Massive Parallel Sequencing, *Chiara Turchi, Adriano Tagliabracci (pag. 13)*

Seconda sezione - Prevenzione (pag. 14)

Prevalenza e caratteristiche cliniche di COVID-19 nei pazienti pediatrici, *Carlo Catassi, Maria Elena Lionetti (pag. 14)*

COVID-19 e metabolismo lipidico: un'ipotesi per spiegare l'evoluzione clinica sfavorevole nei soggetti obesi, *Save-rio Cinti (pag. 15)*

COVID-19: confronto dei fattori di rischio, caratteristiche cliniche ed outcome di pazienti ricoverati durante le prime due ondate pandemiche, *Andrea Giacometti, Andrea Gamberini, Lucia Brescini (pag. 16)*

Test su maschere facciali: la pulizia microbica (*bioburden*), *Marina Mingoia (pag. 18)*

Impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sull'intera popolazione di fegato trapiantati. L'esperienza di un Centro italiano con sede in una zona ad alto rischio, *Federico Mocchegiani, Andrea Benedetti Cacciaguerra, Marco Vivarelli (pag. 19)*

Il Covid 19 nel paziente ematologico. Complicanze, immunità e stratificazione del rischio, *Attilio Olivieri (pag. 21)*

Efficacia contro la trasmissione del coronavirus di dispositivi di protezione individuali e spray di raffreddamento con perossido d'idrogeno durante le procedure odontoiatriche, *Giovanna Orsini (pag. 23)*

Lo screening del COVID-19 con cani da rilevamento. C19-Screendog muove i primi passi, *Maria Rita Rippon (pag. 24)*

Ruolo della tomografia computerizzata nello studio dell'infezione polmonare da COVID-19, *Fausto Salaffi, Marina Carotti, Marika Tardella, Alessandra Borgheresi, Andrea Agostini, Davide Minorati, Daniela Marotto, Marco Di Carlo, Massimo Galli, Andrea Giovagnoni, Piercarlo Sarzi-Puttini (pag. 26)*

COVID-19: ruolo del sistema renina-angiotensina e delle comorbidità, *Riccardo Sarzani (pag. 28)*

Terza sezione - Manifestazioni cliniche (pag. 32)

Impatto della pandemia da COVID-19 sullo stress psicofisico nei pazienti con insufficienza surrenalica. Lo studio Corticovid, *Giorgio Arnaldi, Marianna Martino, Nairus Aboud, Marco Fabio Cola, Giulia Giancola, Alessandro Ciarloni, Gianmaria Salvo (pag. 32)*

Effetto del COVID-19 in una coorte europea di pazienti sottoposti a trapianto di fegato, *Gianluca Svegliati Baroni (pag. 33)*

Quarta sezione - Cura (pag. 34)

La risposta italiana alla pandemia Coronavirus nell'accesso alle cure odontoiatriche: "decade Study", *Luca Aquilanti, Silvia Gallegati, Valerio Temperini, Luigi Ferrante, Edlira Skrami, Maurizio Procaccini, Giorgio Rappelli (pag. 34)*

Attività assistenziale e di ricerca durante la pandemia da COVID-19: l'esperienza della Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, *Giancarlo Balercia, Giorgio Arnaldi, Gilberta Giacchetti, Marianna Martino, Gianmaria Salvio (pag. 35)*

COVID e cancro: la ricerca non si ferma!, *Rossana Berardi (pag. 36)*

La gestione della allergia al veleno di imenotteri durante la pandemia da COVID-19, *Maria Beatrice Bilò (pag. 39)*

Strategie di trattamento per l'ipossia severa nei pazienti con polmonite grave COVID-19, *Andrea Carsetti, Abele Donati (pag. 41)*

Revisione sistematica rapida e "viva", aggiornata su base mensile, sui bisogni di riabilitazione correlati a infezione da COVID-19, *Maria Gabriella Ceravolo, Elisa Andrenelli (pag. 43)*

L'attività neurochirurgica durante la pandemia da COVID-19, *Mauro Dobran (pag. 44)*

Caratteristiche cliniche e funzionali dell'infezione acuta da Coronavirus nel Grande Anziano: il gerocovid, *Emma Espinosa (pag. 46)*

Tocilizumab al tempo del COVID-19, *Giovanni Pomponio, Gianluca Moroncini, Armando Gabrielli (pag. 46)*

La Pneumologia di Ancona nel periodo della pandemia da SARS-COV-2. Integrazione di attività assistenziale e scientifica, *Stefano Gasparini, Martina Bonifazi, Lina Zuccatosta (pag. 47)*

Cromoglicato di Sodio e Palmitoiletalonamide: una possibile strategia per trattare l'infiammazione polmonare indotta dai mastociti in corso di infezione da COVID-19, *Antonio Pompilio Gigante, Alberto Aquili, Luca Farinelli, Pio Conti (pag. 49)*

COVID-19 e cute: la nostra esperienza, *Annamaria Offidani (pag. 53)*

Quinta sezione - Formazione (pag. 56)

Protocolli di educazione terapeutica per persone nella fase di recupero dopo COVID-19. Un approccio di tele-assistenza alla salute, *Marianna Capecci, Lucia Pepa, Maria Gabriella Ceravolo (pag. 56)*

La formazione specialistica in urologia durante la prima fase della pandemia COVID-19, *Andrea Galosi (pag. 58)*



LETTERE dalla FACOLTÀ on line

Quaderno 6

La Facoltà di Medicina di fronte al SARS CoV 2

Direttore editoriale Marcello M. D'Errico

Comitato editoriale Fiorenzo Conti, Andrea Giovagnoni, Lory Santarelli, Adriano Tagliabracci

Comitato di Redazione Pamela Barbadoro, Anna Campanati, Rosanna Daniele, Francesco Di Stanislao, Stefania Fortuna, Loreta Gambini, Alessandra Giuliani, Maurizio Mercuri, Alberto Pellegrino, Maria Rita Ripponi, Andrea Santarelli, Cecilia Tonnini

Direttore responsabile Giovanni Danieli

Consulenza tecnica Giorgio Gelo Signorino, Andrea Cappelli