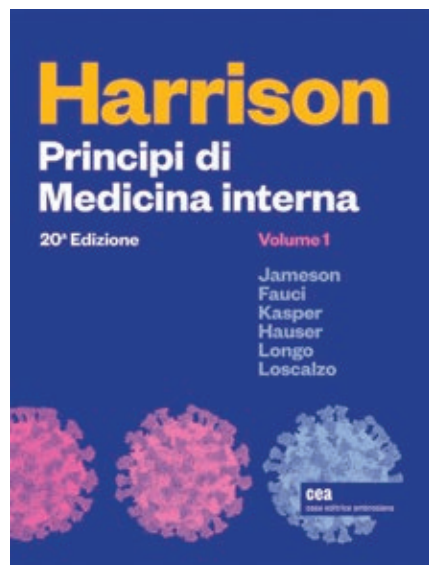


La pandemia di COVID-19 in Italia

Giampiero Carosi, Roberto Cauda, Andrea Pession, Guido Antonelli

Edizione 03/08/2021



Questo capitolo è stato scritto da autori italiani che hanno lavorato in autonomia rispetto agli editor dell'edizione originale inglese. Pertanto McGraw-Hill e gli editor dell'edizione originale non hanno nessuna responsabilità circa il contenuto del capitolo, la cui pubblicazione in formato elettronico e in esclusiva per l'edizione italiana è stata autorizzata da McGraw-Hill.

Indice

1. **Inquadramento storico.**
COVID-19 versus SARS, MERS
e pandemie influenzali..... p. 02
2. **Eziologia**..... p. 05
3. **Epidemiologia**..... p. 09
4. **Immunità e patogenesi**..... p. 21
5. **Manifestazioni cliniche**..... p. 26
6. **Diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2** p. 32
7. **Trattamento**..... p. 35
8. **COVID-19 pediatrica**..... p. 39
9. **Prevenzione**..... p. 44

COVID-19

Il testo e i dati contenuti in questo capitolo sono aggiornati alla fine del mese di giugno 2021 e rappresentano una fotografia della situazione a quella data.

Si è cercato di presentare e trattare gli argomenti in base a dati consolidati e a notizie certe, piuttosto che inseguire l'ultima rilevazione epidemiologica o i risultati di ricerche e sperimentazioni non ancora consolidati. Seguiranno comunque aggiornamenti periodici sulla base di novità importanti e confermate, possibilità concessa dal formato elettronico.

L'obiettivo rimane quello di un capitolo omogeneo con le linee guida dell'Harrison: presentare lo stato dell'arte sulla base di ricerche ed evidenze confermate e validate.

Il prossimo aggiornamento del capitolo, salvo eventi notevoli, è previsto per gennaio 2022.

NOTA

La medicina è una scienza in continua evoluzione. Le nuove ricerche ed esperienze cliniche ampliano le nostre conoscenze e rendono possibili miglioramenti nel trattamento e nella terapia farmacologica. Gli Autori e la Casa Editrice di questo manuale si sono affidati a fonti riconosciute come attendibili nel loro sforzo di garantire un'informazione completa e in accordo con gli standard accettati al momento della pubblicazione. Tuttavia, in considerazione della possibilità di errori umani o di cambiamenti nella scienza medica, né gli Autori né la Casa Editrice né alcun altro soggetto coinvolto nella preparazione e pubblicazione di quest'opera garantisce che le informazioni qui contenute siano in ogni aspetto esatte o complete e declinano ogni responsabilità in relazione a eventuali errori od omissioni o ai risultati ottenuti dall'uso delle informazioni contenute nel volume. I lettori sono invitati a confrontare i dati qui riportati con altre fonti. In particolare, sono invitati a controllare il foglio informativo incluso nella confezione di ogni farmaco prescritto, per essere certi che le informazioni qui riportate siano esatte e che non siano stati apportati cambiamenti nel dosaggio consigliato o nelle controindicazioni per la somministrazione. Questa raccomandazione è di particolare importanza in relazione ai farmaci nuovi o di rara somministrazione.

1 INQUADRAMENTO STORICO. COVID-19 VERSUS SARS, MERS E PANDEMIE INFLUENZALI

Giampiero Carosi

La pandemia di COVID-19 rappresenta una minaccia alla salute globale con un impatto senza precedenti negli ultimi 100 anni. Bisogna infatti risalire alla pandemia di influenza “spagnola” del 1918-1919, che provocò fra 50 e 100 milioni di morti, per trovare un evento epidemico infettivo di gravità paragonabile in termini di morbosità e di letalità. Tuttavia, i due eventi sono difficilmente raffrontabili perché lo scenario sociale, economico e sanitario è da allora profondamente mutato.

La COVID-19 (*coronavirus disease – year 2019*) si è manifestata nella provincia cinese di Hubei, con epicentro nella città di Wuhan, negli ultimi mesi del 2019. Il 31 dicembre 2019 la Cina ne ha notificato ufficialmente la presenza all’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS; WHO). È stato identificato come agente causale un nuovo Coronavirus strutturalmente correlato al virus che causa la sindrome respiratoria acuta grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) e pertanto in seguito denominato SARS-CoV-2.

I Coronavirus, considerati a lungo alla stregua di banali virus respiratori stagionali (virus “del raffreddore”), in realtà negli ultimi 18 anni sono stati responsabili di patologie gravate da elevata mortalità: la SARS appunto (nel 2002), epidemia apparentemente risoltasi nel 2003, e la sindrome respiratoria mediorientale (*Middle East respiratory syndrome*, MERS), manifestatasi nel 2012 e tuttora presente con casi sporadici. L’apparente scomparsa in due anni della SARS e la limitata diffusione geografica della MERS hanno fatto sì che inizialmente l’epidemia da COVID-19 sia stata sostanzialmente sottovalutata, ritenuta limitata alla Cina e ad alcuni Paesi asiatici prossimi (Corea del Sud, Taiwan, Giappone, Thailandia, Vietnam e Singapore) e prontamente estinta da appropriate misure di confinamento (*lockdown*), isolamento e quarantena adottate in quei Paesi, con strategie differenti ma tutte efficaci, almeno nel fronteggiare la “prima ondata”.

I Coronavirus umani includono 4 specie (HCoV 229E, NL63, OC43 e HKU1) infettive per l’uomo, endemiche globalmente e responsabili fra il 10 e il 30% delle infezioni virali respiratorie dell’uomo. Queste specie sono correlate a una grande varietà di specie presenti nei pipistrelli, il che suggerisce che il pipistrello rappresenti il principale serbatoio naturale di questi virus. Si ritiene altresì che mammiferi peridomestici possano fungere da ospiti intermedi in cui, a seguito di ricombinazioni e mutazioni, si generano varianti genetiche che possono essere responsabili del “salto di specie” all’uomo (*vedi Sezione 2, “Eziologia”*).

L’avvento della SARS nel 2002, manifestatasi con casi di polmonite atipica grave nella provincia cinese di Guangdong, ha suscitato a suo tempo grande allarme per la rapida diffusione a una ventina di Paesi tramite i viaggi internazionali. È stata per la SARS ipotizzata una trasmissione zoonotica, a partire dai pipistrelli, con l’intervento di un ospite intermedio (il furetto, lo zibetto). È stato identificato come agente causale un beta-coronavirus, denominato SARS-CoV. La glicoproteina di superficie *spike* rappresenta l’elemento patogenetico responsabile dell’attacco ai recettori della cellula ospite, identificati in ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*). La presentazione clinica acuta (febbre, tosse, dispnea e, occasionalmente, diarrea profusa), la necessità del ricorso alla ventilazione meccanica nel 30-40% dei casi, la letalità (intorno al 10%) e i fattori di rischio (età avanzata, comorbidità) sono stati ampiamente descritti nella letteratura medica, così come è stata documentata la trasmissione respiratoria interumana, soprattutto nosocomiale, e lo *shedding* virale tardivo, dopo circa 7 giorni, riferibile alla localizzazione di ACE2 nel tratto inferiore dell’albero bronchiale.

La trasmissione del virus causale di SARS-CoV è primariamente aerogena (*droplets e/o aerosol*) ma altre vie sono certamente in causa (le mani, i fomenti ecc.). Varie modalità di contagio sono state descritte, dal contatto diretto con animali infetti al ruolo di “superdiffusori”. Ma

soprattutto è stato affermato il concetto della trasmissione zoonotica, per cui virus animali possano compiere un “salto di specie” e infettare l’uomo. Di fatto, prima che l’epidemia potesse essere bloccata, 8.098 soggetti sono stati contagiati e 774 sono deceduti, pertanto con un indice di letalità del 9,6%. Il costo economico globale è stato valutato fra 30 e 100 miliardi di dollari.

Nel 2012 un altro betacoronavirus altamente patogeno è salito alla ribalta, identificato nell’escreato di un soggetto saudita deceduto per insufficienza respiratoria. Denominato MERS-CoV, questo virus ha provocato un’epidemia che ha avuto un comportamento epidemiologico differente da quello sostenuto da SARS-CoV perché è rimasta limitata a un’area ristretta, il Medio Oriente, dove continua a manifestarsi con casi sporadici di trasmissione interumana di origine zoonotica, responsabile di limitati casi di contagio comunitario e di esplosivi focolai epidemici nosocomiali, sovente sostenuti dalla presenza di “superdiffusori”. Il serbatoio naturale, ancora una volta, è stato ipotizzato nei pipistrelli e l’ospite intermedio della trasmissione all’uomo attribuito a un camélide, precisamente al dromedario.

Il carico globale di casi è stato di 2.494 al novembre del 2019 e ha comportato la necessità di ricorso alla ventilazione meccanica nel 50-90% dei casi. Sono stati registrati 858 morti e pertanto un indice di letalità del 36%, interessante nell’80% pazienti di età < 65 anni. Anche sotto il profilo clinico MERS differisce da SARS poiché, accanto a gravi casi di polmonite atipica, prevalentemente causa una grave sindrome gastrointestinale e insufficienza renale acuta, legandosi a recettori dipeptidil peptidasi 4 (DPP4) presenti nelle basse vie respiratorie ma anche nel tratto intestinale e nel rene. Benché non abbia internazionalmente suscitato allarme per il limitato impatto sui sistemi assistenziali, MERS-CoV nel 2017 è stato posto da WHO nella lista prioritaria dei virus patogeni insieme a SARS-CoV.

L’importanza di focalizzare l’attenzione su questa lista di allarme è stata confermata dalla segnalazione, da parte delle autorità sanitarie cinesi, di un focolaio di polmonite atipica grave nella città di Wuhan, segnalando così l’emergenza di un terzo virus patogeno zoonotico della famiglia Coronavirus, di cui già il 10 gennaio 2020 è stato sequenziato l’intero genoma. L’omologia con SARS-CoV e l’affinità per i recettori ACE2 hanno consentito la denominazione di SARS-CoV-2 e la previsione di una potenziale diffusione epidemica, già inizialmente sostenuta dalla dimostrazione di una trasmissione interumana nel personale di assistenza dell’Ospedale di Wuhan con la morte del medico, il dott. Li Wenliang, che per primo segnalò la nuova malattia com’era avvenuto per il SARS-CoV (che era costato la vita a un medico infettivologo italiano, Carlo Urbani, in Vietnam). L’indice di letalità nella casistica cinese è inferiore rispetto alla SARS, dell’ordine del 4,2%, ma l’allarme internazionale è stato da subito molto più elevato per la dimostrazione di una rapida diffusione globale, con un numero crescente di casi rilevati in Medio Oriente (prevalentemente in Iran) e, presto, in Europa, tanto che l’11 marzo 2020 l’OMS ha dichiarato lo stato di pandemia, essendo stati registrati casi in tutti i continenti: in vari Paesi dell’Asia e poi dell’America del Nord e del Sud, in Africa e in Australia.

Il raffronto fra COVID-19, SARS, MERS e le pandemie influenzali del 1918 e del 2009 ci consegna un quadro in cui si evidenziano analogie ma spiccano anche alcune importanti marcate differenze (**Tabella 1**).

In sintesi COVID-19 presenta un indice di trasmissibilità R_0 (in assenza di interventi di contenimento) medio di 2,5, nettamente più elevato rispetto all’influenza 1918 (indice $R_0 = 2,0$) e 2009 (indice $R_0 = 1,7$), un periodo di incubazione più protratto (4-12 giorni vs 2 giorni per l’influenza), una prevalenza di casi di malattia lieve non necessitante di ospedalizzazione simile all’influenza ma un quoziente nettamente più elevato di casi di malattia grave necessitanti di ricovero in terapia intensiva rispetto all’influenza e, soprattutto, un’incidenza nettamente inferiore di malattia e di letalità nei bambini e nei soggetti con età inferiore a 65 anni (0,6-2,8%) rispetto alle pandemie influenzali (in cui queste classi di età figurano nell’80-95% dei casi).

Si evidenziano pertanto numerosi *punti di contatto* fra influenza pandemica e COVID-19:

TABELLA 1 Raffronto fra SARS, MERS, COVID-19 e pandemie influenzali*

Caratteristiche	SARS, 2002	MERS, 2012	COVID-19, 2019	Influenza, 1918	Influenza, 2009
Indice di riproduzione R_0	2,9	3,0	2,4-2,7	2,0	1,7
Periodo di incubazione (giorni)	2-7	2-10	4-12	u.k.	2
Periodo di infettività	Sintomatici	Sintomatici	Pre-sintomatici, asintomatici, sintomatici	Pre-sintomatici, sintomatici	Pre-sintomatici, sintomatici
Mediana di età dei casi (anni)	65	50	~50	?	?
Maschi/Femmine	M	M	M/F	M	M/F
Distribuzione pandemica	26 Paesi	27 Paesi	220 Paesi	Elevata	Limitata
Totale dei casi	8.096	2.519 (gennaio 2020)	180,5 milioni (giugno 2021)	> 100 milioni	1.632.710
Totale dei morti	774	866	4 milioni (giugno 2021)	> 50 milioni	18.449
Proporzione malattia lieve	Bassa	Bassa	Alta	Alta	Alta
Proporzione dei ricoverati	> 70%	> 80%	~20%	Bassa	Bassa
Proporzione in Terapia Intensiva	40%	80%	1/20.000	n.d.	1/100.000
Proporzione di morti < 65 anni	u.k.	u.k.	5%	95%	80%
Fattori di rischio per malattia grave o morte	Età, comorbidità	Età, comorbidità	Età (> 70 anni) comorbidità	Età (< 60 anni)	Età (< 60 anni)

Legenda: u.k. = ignoto, n.d. = non determinato.

- la presenza come elementi patogenetici chiave di *spikes* sulla superficie virale (nei virus influenzali la presenza di glicoproteine H e N come punti di attacco a recettori dell'acido sialico, codificati dal genoma RNA);
- gli aspetti diagnostici: diagnosi diretta mediante tamponi molecolari PCR, test rapidi antigenici e diagnosi indiretta sierologica (test combinati per COVID-19 e influenza potranno essere introdotti utilmente nella routine nelle prossime stagioni influenzali);
- la trasmissibilità aerogena: *droplets*, aerosol ma anche fomite e veicoli (mani);
- la persistenza in condizioni di latenza in numerosi serbatoi naturali animali;
- la potenzialità epidemica (aumento della mortalità) e pandemica (diffusione globale) sostenuta da caratteristiche di contagiosità e virulenza (regolate da aspetti genetici distinti), di suscettibilità dell'ospite, di adattamento del virus all'ospite;
- la risposta immunitaria: mucosale (IgA), rappresentata da anticorpi neutralizzanti protettivi; sierica (IgG, IgM), rappresentata da anticorpi inibenti; cellulare T linfocitaria;
- l'esaltata risposta immunitaria ("tempesta citochinica"), responsabile della gravità delle malattie;
- gli aspetti clinici, primitivamente respiratori con presenza di sintomi sistemici subentranti nelle forme di malattia grave;
- l'extramortalità prevalentemente cardiocircolatoria;
- la frequente emergenza di mutazioni e di "varianti" virali.

Esistono altresì nette *differenze*:

- le popolazioni "a rischio", pressoché esclusivamente rappresentate dall'età avanzata e dalla presenza di comorbidità nella COVID-19 e prevalentemente dai bambini e dai giovani adulti nelle influenze pandemiche;
- la più elevata contagiosità, ma soprattutto la presenza nella COVID-19 di una significativa presenza di casi critici che richiedono il ricovero in terapia intensiva e ventilazione meccanica assistita [intubazione, ossigenazione extracorporea a membrana (*extra corporeal membrane oxygenation*, ECMO)];
- il pleiomorfismo patogenetico: il più elevato rischio nella COVID-19 di "tempesta citochinica" e di turbe emocoagulative (coagulazione intravascolare disseminata);
- la suscettibilità globale della popolazione, priva di difese immunitarie a fronte di un virus "nuovo" nella COVID-19;
- i sistemi igienistici di prevenzione: distanziamento sociale, dispositivi di protezione individuale, lavaggio frequente delle mani,

isolamento e *contact tracing*, più tassativamente raccomandati nella COVID-19;

- farmaci specifici tuttora non sono disponibili per COVID-19, in cui vengono impiegati farmaci antivirali e patogenetici "di risulta". Sono in corso trial per l'impiego di anticorpi monoclonali specifici in combinazione.

In definitiva, COVID-19 rappresenta un pericolo a livello mondiale che, per quanto l'avvento di una pandemia fosse prevedibile, ha sorpreso per la rapida estensione del contagio e per la gravità della malattia condizionata da diversi moventi patogenetici ("tempesta citochinica", turbe della coagulazione).

COVID-19 coinvolge non solo i polmoni ma una molteplicità di organi e lascia come reliquati la possibilità di *sequelae* invalidanti, in primis neurologici, polmonari, cardiovascolari e renali. Inoltre, comporta gravi *riflessi sociali* poiché le popolazioni più vulnerabili non possono evitare di esporsi al rischio di contagio e più spesso presentano comorbidità [diabete, obesità, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ecc.]. Ciò senza contare i *riflessi economici*, documentati da una caduta del prodotto interno lordo (PIL) nel mondo, superiore non solo alla crisi bancaria del 2008 ma anche alla grande depressione del 1929.

Non sono disponibili per la COVID-19 farmaci antivirali eradicanti. La terapia si avvale nelle fasi precoci di combinazioni di anticorpi monoclonali.

Ad oggi 4 vaccini (2 a mRNA e 2 a vettore adenovirale) sono stati approvati da FDA ed EMA e sono in uso in campagne vaccinali attualmente estese soprattutto in Nord America e in Europa.

Il tempo dovrà chiarire una serie di quesiti sul tipo di protezione conferita, sulla durata della protezione, sulle specifiche popolazioni protette ecc. Come è successo per i farmaci anti-HIV, sarà eticamente doveroso rendere i vaccini disponibili ovunque a costi accettabili e fornirli gratuitamente alle persone che abitano 3/4 del pianeta e che vivono tuttora in condizioni di sottosviluppo e di povertà.

Nella presente edizione di *Harrison - Principi di Medicina Interna* l'influenza è trattata nel **Capitolo 195**, così come a SARS e a MERS sono dedicati specifici paragrafi nei **Capitoli 117** e **194**. Dedicheremo un approfondimento a COVID-19 in questo capitolo, dando speciale rilievo alla situazione italiana.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

- Fauci A, Lane HC, Robert R, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med.* 2020; 382:1268-1269.
- Flannery B et al. Systematic testing for influenza and COVID-19 among patients with respiratory illness. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 20; ciaa1023.
- Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections - More than just the common cold. *JAMA.* 2020 Feb 25; 323 (8):707-708.
- Petersen E et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20:e238-e244.
- Rabaan AA et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV: a comparative overview. *Le infezioni in Medicina.* 2020; 2:174-184.

NOMENCLATURA E DEFINIZIONI

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome - coronavirus type 2*) Virus respiratorio che si trasmette da uomo a uomo tramite stretti contatti principalmente per via aerogena. È causa di COVID-19.

Covid-19 (*coronavirus infection disease - year 2019*) Malattia infettiva contagiosa, altamente trasmissibile, con potenzialità epidemica, a insorgenza improvvisa, caratterizzata da almeno uno tra i seguenti sintomi e segni: febbre, tosse e difficoltà respiratoria, in assenza di altra causa che spieghi la presentazione clinica. Vi è riscontro sovente di polmonite interstiziale bilaterale, possibilità di manifestazioni extrapolmonari interessanti vari organi e distretti: cuore, rene, fegato, sistema nervoso ecc. Nei casi gravi può svilupparsi una sindrome di disfunzione respiratoria acuta (ARDS) e di insufficienza multiorgano (MOF) sostenuta patogeneticamente da una “tempesta citochinica” scatenata da iperinflammazione e iperimmunità. La letalità è condizionata da vari fattori di rischio: età avanzata, oltre a 60 anni, sesso maschile, patologie preesistenti (cardiovascolari, polmonari, diabete, tumori, obesità ecc.). La maggiore importanza nosografica della COVID-19 è legata all’impatto determinato sui sistemi sanitari dall’occorrenza simultanea di molti casi gravi, in particolare necessitanti del ricorso alla terapia intensiva. Dato il carattere altamente diffusivo, nell’attuale situazione di pandemia minore importanza per la diagnosi rivestono i fattori epidemiologici anamnestici: stretto contatto con un caso probabile o confermato di COVID-19 e/o presenza di viaggi e residenza in aree in cui è segnalata un’intensa trasmissione locale, nei 14 giorni precedenti l’insorgenza dei sintomi. La prevenzione dipende dai tradizionali metodi igienistici di contenimento dell’epidemia e soprattutto dalla campagna di vaccinazione di massa.

Caso confermato di COVID-19 Si intende la conferma virologica di infezione da SARS-CoV-2 effettuata con metodiche certificate in Italia presso laboratori di riferimento regionali o accreditati e/o presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS), anche indipendentemente dalla presenza di segni e sintomi clinici. Nella definizione rientra non solo la malattia ma anche l’infezione, essendo associata la possibilità di trasmissione da parte di soggetti asintomatici, pre-sintomatici e paucisintomatici e il loro ruolo sostanziale nel sostenere la diffusione epidemica. Questo concetto è importante al fine di consentire ovunque una raccolta dei casi uniforme e completa.

Caso guarito di COVID-19 Si intende la situazione di un paziente che, dopo aver presentato manifestazioni cliniche associate alla malattia causata da SARS-CoV-2 virologicamente documentata, diventi asintomatico per risoluzione della sintomatologia clinica presentata e risulti negativo al test per la ricerca di SARS-CoV-2.

Clearance del virus Si intende la scomparsa di RNA di SARS-CoV-2 rilevabile nei fluidi corporei, sia in paziente che ha avuto sintomi e segni di COVID-19, sia in soggetto asintomatico.

Long COVID Si intende la persistenza, a distanza di tempo dalla guarigione clinica, di sequele principalmente rappresentate da sindromi neurologiche.

Reinfezione Si intende la presenza di una “nuova” manifestazione di COVID-19 in un paziente già “guarito” che risulti infetto da un ceppo di SARS-CoV-2 geneticamente differente rispetto all’originale. Il concetto va tenuto distinto da “recidiva”, che si applica ai casi in cui si riscontrano nella nuova manifestazione la presenza di un ceppo virale geneticamente uguale.

Contact tracing Questa attività (tracciamento) si realizza rintracciando i *contatti* stretti di ogni caso sintomatico e definendo i caratteri dell’esposizione al rischio. I soggetti riscontrati positivi saranno soggetti a *isolamento fiduciario* fino alla clearance del virus documentata e/o dopo 21 giorni con almeno 7 giorni di documentata scomparsa dei sintomi. I contatti *negativi o non diagnosticati* saranno posti in quarantena fiduciaria per 14 giorni. La raccolta e l’analisi dei dati di sorveglianza consente di stimare l’*impatto della malattia* sulle strutture del sistema sanitario e di programmare il necessario impiego di risorse assistenziali.

Sorveglianza La raccolta e l’analisi dei dati di sorveglianza consente di calcolare:

1. l’*incidenza* (numero di nuovi casi riportati in uno specifico periodo di tempo) valutata mediante test diagnostici diretti,
2. la *prevalenza* (numero di casi presenti in uno specifico luogo in quel dato momento) valutata mediante test sierologici,
3. le *ospedalizzazioni* (numero dei ricoveri con sintomi),
4. le *morti* (numero dei decessi).

Le attività di sorveglianza vengono attuate tramite *schede di raccolta dati* che includono informazioni demografiche, sintomi, trattamenti ed esiti. I dati raccolti e analizzati possono essere espressi in forma di *curve epidemiologiche*, periodicamente aggiornate. I valori degli indici di incidenza e prevalenza, di ospedalizzazione e di letalità, così come l’andamento complessivo delle curve, potrà essere definito compiutamente solo al termine della pandemia.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Identifying the source of the outbreak. Updated 1 July 2020.
- SARS-CoV-2 Genetics. Johns Hopkins Center for Health Security. Updated April 2020.
- WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19. World Health Organization, March 20, 2020

2 EZIOLOGIA

Guido Antonelli

Il coronavirus, causa della sindrome respiratoria acuta grave di tipo 2 (SARS-CoV-2), appartiene alla famiglia Coronaviridae, una famiglia di virus a RNA con genoma a singolo filamento, che è inserita nell'ordine Nidovirales, sottordine Coronavirinae, e che comprende la sottofamiglia Orthocoronavirinae. Quest'ultima, a sua volta, include quattro generi: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. I membri appartenenti agli *Alphacoronavirus* e *Betacoronavirus* possono infettare diverse specie di mammiferi, inclusi gli animali domestici e il bestiame; i virus appartenenti ai *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus* hanno una gamma di ospiti più ampia che include anche specie aviarie. Per queste ragioni, oltre ad avere una rilevanza in campo medico, i coronavirus sono virus molto studiati in campo veterinario.

Fonti accreditate ci impongono di far risalire l'origine del SARS-CoV-2 in Cina alla fine del 2019 in un focolaio sviluppatosi in un mercato alimentare (*wet market*) di Wuhan. Le stesse fonti suggeriscono che l'evento scatenante sia stato un "salto di specie" avvenuto tra animali selvatici e uomo. Nonostante alcuni articoli apparsi sulla stampa discutano sulla possibilità che SARS-CoV-2 sia stato intenzionalmente prodotto in laboratorio, al momento la maggior parte degli scienziati ritiene che la comparsa del virus sia da attribuire a un evento di "salto di specie" che, come è noto, non è raro in quella regione.

A seguito dell'isolamento su colture cellulari, il virus è stato rapidamente identificato, caratterizzato e sequenziato. La disponibilità della sequenza completa del genoma ha fornito da subito le basi per la messa a punto di strumenti diagnostici affidabili e per lo sviluppo di vaccini, strumento indispensabile per il controllo della pandemia (vedi Sezione 9, "Prevenzione").

I dati di sequenza del genoma mostrano che il virus ha un certo grado di omologia con i virus del pipistrello e del pangolino. In particolare, SARS-CoV-2, che è un betacoronavirus, ha un genoma simile a SARS-CoV-1 (circa 80% di omologia), ma molto più simile al virus RaTG13, un coronavirus del pipistrello verso cui mostra un'omologia di circa il 97%. Per questa ragione si ritiene che SARS-CoV-2 sia originato, direttamente o tramite un ospite secondario, dai pipistrelli.

La struttura del virus è schematizzata nella **Figura 1**. Il virus nella forma extracellulare è vagamente rotondeggiante ma in sostanza pleiomorfo, misura 100-150 µm di diametro e mostra proiezioni sulla superficie dell'envelope della lunghezza di circa 20 µm costituite dalla glicoproteina *spike* (S). Sull'involucro virale sono presenti anche la proteina dell'envelope (E) e la proteina di membrana più profonda (M). Quest'ultima attraversa l'envelope virale e interagisce con la proteina del nucleocapside (N) che ha la funzione di stabilizzare l'RNA genomico. Come altri virus a RNA a polarità positiva, la particella virionica di SARS-CoV-2 non contiene l'RNA polimerasi. Tale enzima viene invece prodotto durante le prime fasi del ciclo di replicazione.

Il genoma del coronavirus (**Figura 2**) è rappresentato da un singolo filamento di RNA, non segmentato, con polarità positiva e dimensioni (circa 30 kilobasi) straordinariamente grandi rispetto ad altri virus a RNA. L'RNA genomico, che presenta un cap all'estremità 5' e una catena di poliA all'estremità 3', contiene più moduli di lettura aperti (*opening*

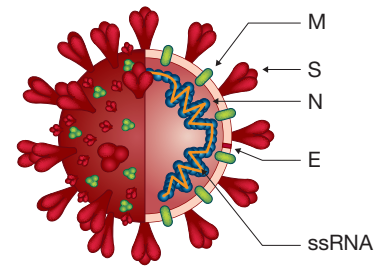


Figura 1 Particella virale. È formata dalle proteine strutturali S, E, M e N. Le proteine N formano il nucleocapside che ricopre il genoma virale. Le proteine M ed E sono necessarie per il processo di assemblaggio del capsid e per l'internalizzazione del genoma, mentre le proteine S formano dei trimeri essenziali per il legame specifico con il recettore cellulare ACE2. (Modificata da P. V'kovski, A. Kratzel, S. Steiner et al., *Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2*, *Nat Rev Microbiol*, 28 ottobre 2020.)

reading frame, ORF). L'ordine dei geni è 5'-replicasi-S-E-M-N-3', con numerosi piccoli ORF (codificanti proteine accessorie) dispersi tra i geni strutturali. La replicasi del coronavirus è codificata da due grandi sovrapposizioni di ORF (ORF1a e ORF1b) che occupano circa due terzi del genoma e sono tradotte direttamente dall'RNA genomico. Altri geni strutturali e accessori sono tradotti da RNA subgenomici (sgRNA) generati durante la trascrizione/replicazione del genoma. Oltre alle proteine strutturali, il genoma dei membri della famiglia Coronaviridae, incluso il SARS-CoV-2, codifica per più di 15 proteine non strutturali che partecipano alla regolazione della replicazione virale e sono in grado di alterare il metabolismo cellulare. Molto importanti sono due proteasi virali (*Main protease*, Mpro; *Papain-Like protease*, PLpro) che partecipano alla processazione della maturazione delle proteine virali.

Un'altra interessante particolarità di tutti i membri della famiglia Coronaviridae, incluso il SARS-CoV-2, è la presenza di una esonucleasi dotata di attività di *proof-reading*, cioè in grado di correggere le bozze durante la trascrizione e replicazione del genoma; ne consegue che i tassi di mutazione dei coronavirus in generale sono significativamente inferiori rispetto ad altri virus a RNA, quale il virus influenzale.

Il ciclo di replicazione del coronavirus, che come per tutti i virus animali può essere suddiviso in più fasi [adsorbimento e ingresso, traduzione della replicazione virale, trascrizione e replicazione del genoma, traduzione delle proteine (prima regolatorie, poi strutturali), assemblaggio e rilascio di virioni], è descritto nella **Figura 3**.

Il legame e l'entrata nella cellula ospite sono mediati dalla proteina S. Il primo passo nell'infezione è l'adsorbimento del virus alla cellula ospite, che avviene attraverso il legame della subunità S1 della proteina virale S alla porzione peptidica dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (*angiotensin converting enzyme 2*, ACE2).

Alcune proteine non strutturali del virus contribuiscono alla formazione di particolari vescicole del reticolo endoplasmatico dove avvengono alcune fasi della replicazione virale della maggior parte dei coronavirus. Tale localizzazione è associata al rilascio del virus dalla cellula infetta, che si ritiene avvenga per esocitosi.

Come dimostrato per altri virus animali, è certo che almeno alcune delle fasi del ciclo di replicazione di SARS-CoV-2 coinvolgono specifici fattori dell'ospite e determinano importanti alterazioni della struttura e della fisiologia della cellula. In particolare, l'attivazione di alcune vie

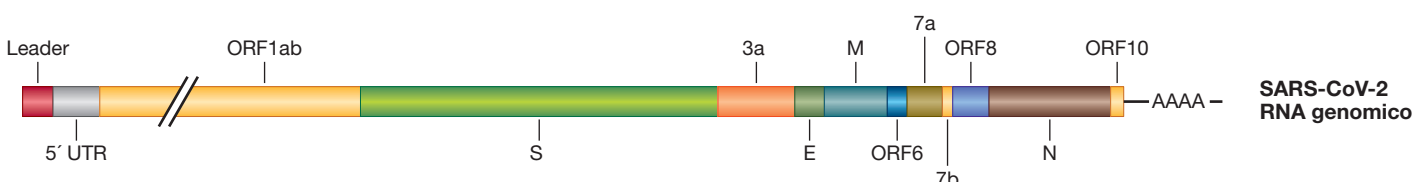


Figura 2 Genoma del coronavirus. Il genoma (RNA singolo filamento a polarità positiva) presenta un cap al 5' e una poliA al 3'. Le ORF1a e ORF1b codificano per le proteine non strutturali (*non-structural protein*, NSP), necessarie per la formazione del complesso di replicazione e trascrizione (RTC). La regione al 3' è formata dalle ORF che codificano per le proteine strutturali (S, E, M, N) e per le proteine accessorie. (Modificata da S. Alexandersen, A. Chamings, T.R. Bhatta, *SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNAs in diagnostic samples are not an indicator of active replication*, *Nat Commun*, 11, 6059, 2020.)

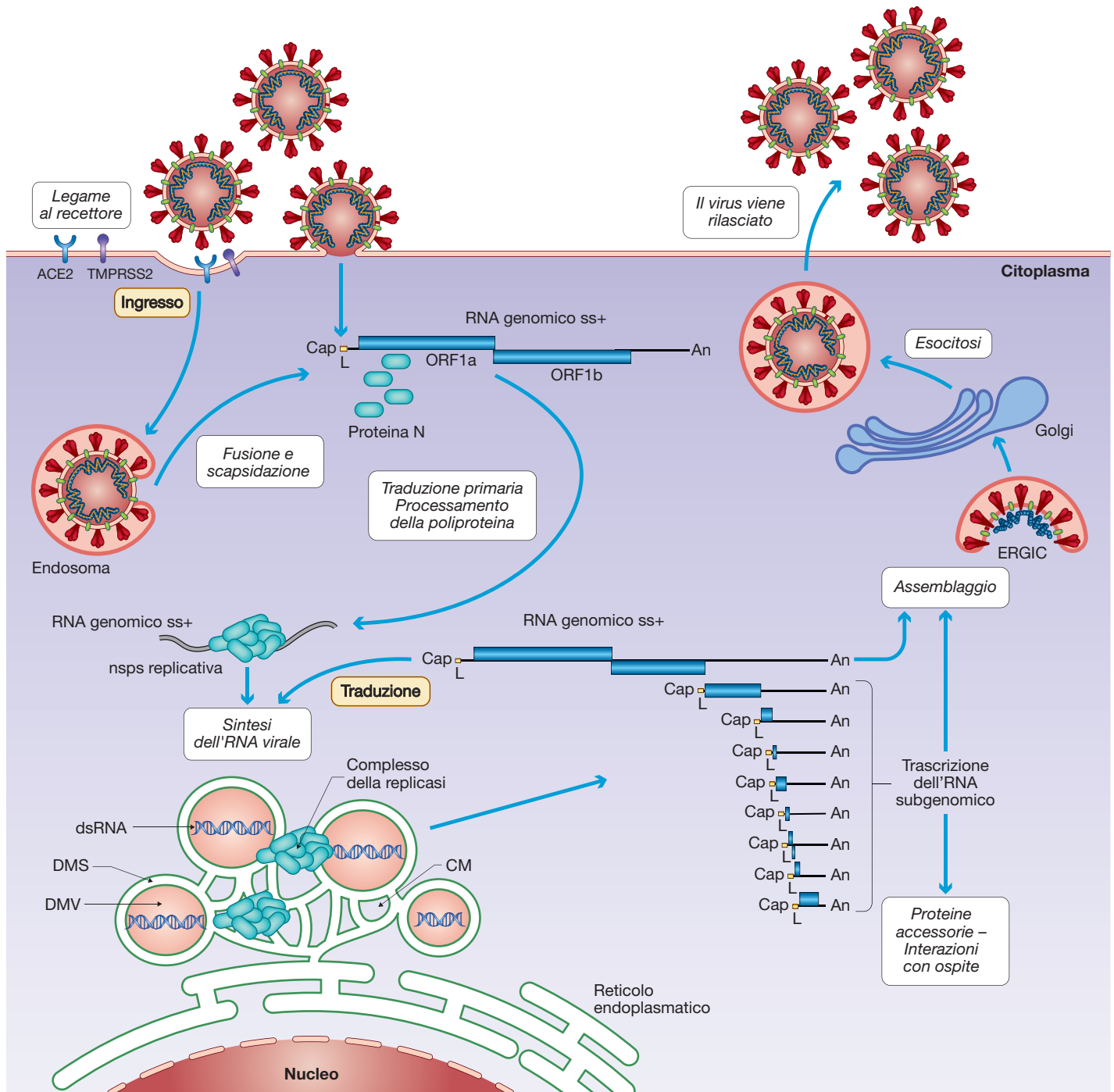


Figura 3 Schema del ciclo replicativo del SARS-CoV-2. Inizialmente si ha l'interazione fra il trimerico S e il recettore cellulare ACE2, seguita dalla fusione delle membrane (successiva alla formazione di un endosoma – vedi testo per ulteriori informazioni) e il rilascio del genoma. Esso viene immediatamente tradotto nelle proteine non strutturali che formeranno il complesso di replicazione e trascrizione (RTC), essenziale per la replicazione del genoma e la sintesi dei subgenomi. La replicazione e la trascrizione avvengono in un microambiente protettivo, costituito da vescicole perinucleari a doppia membrana (DMV), da convoluted membranes (CM) e da piccole sferule aperte a doppia membrana (DMS). La sintesi dei subgenomi permette la traduzione delle proteine accessorie, impegnate nella regolazione della risposta immunitaria innata dell'ospite, e delle proteine strutturali, che verranno trasportate nell'apparato di Golgi, dove si ha quindi l'assemblaggio del capsido e l'internalizzazione del genoma. Infine, si verifica il rilascio delle nuove particelle virali mature, che si ritiene avvenga per esocitosi. (Modificata da P. V'kovski, A. Kratzel, S. Steiner et al., Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2, Nat Rev Microbiol, 28 ottobre 2020.)

metaboliche è collegata a fenomeni importanti quali l'autofagia e l'apoptosi, a loro volta collegati all'induzione della risposta immunitaria e alla patogenesi dell'infezione.

I dati dimostrano che SARS-CoV-2 riesce a diffondersi abbastanza efficientemente anche rispetto a virus molto vicini dal punto di vista della sequenza genomica, per esempio SARS-CoV-1. Alcuni aspetti biologici aiutano a spiegare questo comportamento.

Entrambi i virus si legano allo stesso recettore, specificamente il recettore ACE2, ma SARS-CoV-2 possiede alcune sequenze aminoacidiche nelle sue proteine di superficie che consentono un legame

più forte al recettore ACE2 e una maggiore efficienza a infettare la cellula ospite.

Una particolarità, che ha una rilevanza anche sulla patogenesi, è che la proteina S è composta da due subunità: S1, che contiene una porzione che serve a legarsi alla cellula bersaglio e che è responsabile dell'interazione con il recettore ACE2; S2, che, in una seconda fase, consente l'ingresso del virus nella cellula. L'ingresso di SARS-CoV-2 nella cellula ospite dipende dall'attivazione della proteina virale S da parte di una proteasi della cellula ospite che coinvolge una reazione in due siti diversi denominati S1/S2 e S2. Gli studi iniziali hanno rivelato

che il sito S1/S2 è necessario per l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule polmonari umane. Il sito S1/S2 viene scisso dalla furina, una proteasi cellulare presente nelle cellule polmonari. Tale scissione è richiesta per l'attivazione della proteina S da parte della proteasi transmembrana cellulare TMPRSS2 (*Transmembrane protease, serine 2*), la cui azione è fondamentale per l'ingresso del virus nella cellula ospite. Più recentemente è stato dimostrato che nel processo è coinvolta un'altra proteasi endosomiale/lisosomiale che può agire sulla proteina S, la catepsina L. È stato dimostrato che tale proteasi media l'entrata del virus per endocitosi nelle cellule TMPRSS2-negative. Il significato patogenetico di queste osservazioni è che il virus entra nella cellula attraverso due diversi meccanismi, uno dei quali (quello indipendente dalla presenza di TMPRSS2) è "resistente" all'azione di alcune proteine antivirali indotte da interferone di tipo I.

SARS-CoV-2, inoltre, ha anche una maggiore affinità per il tratto respiratorio superiore e la congiuntiva; ne consegue che gli eventi di infezione nel tratto respiratorio superiore possono essere facilitati.

È noto che i coronavirus mostrano tassi di mutazione relativamente bassi ma portano nel loro genoma le prove evidenti di eventi di ricombinazione, un processo di rimescolamento genetico di tratti di genoma che può avvenire in una cellula infettata da due virus appartenenti alla stessa famiglia quando la RNA polimerasi virale salta da un template all'altro. Ne consegue la generazione di un genoma virale diverso da quello dei due virus originali. I fenomeni di ricombinazione sono abbastanza frequenti tra i membri della famiglia Coronaviridae; essi

rappresentano una delle ragioni dell'efficienza del "salto di specie" caratteristica di questa famiglia e vengono utilizzati comunemente per eseguire le analisi filogenetiche e per determinare dal punto di vista genetico gli esatti rapporti di "parentela" tra i coronavirus. Sulla base di questi studi è stato ipotizzato che il virus abbia iniziato a circolare nella specie umana prima di quanto recentemente rilevato. All'inizio le infezioni non venivano rilevate perché asintomatiche, o con sintomi respiratori lievi. Anche casi sporadici di polmonite non sarebbero stati identificati utilizzando i criteri diagnostici applicati correntemente per la sorveglianza e l'identificazione dei patogeni. Quindi, durante il primo periodo di trasmissione non riconosciuta il virus potrebbe aver acquisito progressivamente e lentamente le mutazioni chiave che hanno permesso di acquisire le caratteristiche di trasmissibilità che gli hanno poi consentito di affermarsi nella specie umana.

L'ampia diffusione a livello globale ha permesso di accumulare alcune mutazioni nel genoma virale che sono servite a comprendere l'epidemiologia e i modelli di trasmissione. È molto importante però subito menzionare il fatto che, al contrario di quanto consolidato per altri virus animali, nel caso del SARS-CoV-2 la diversità genetica sembra avere un impatto limitato sull'antigenicità e, in generale, le mutazioni non sono risultate associate a cambiamenti fenotipici significativi in grado di influenzare la patogenesi e il decorso dell'infezione.

Una mutazione nel gene che codifica per la proteina S sembra apparire più frequentemente nei campioni di soggetti COVID-19. Ci si riferisce alla 614esima posizione dell'aminoacido della proteina S; l'a-

TABELLA 2A Varianti VOC* al 10/07/2021

Classificazione OMS	Denominazione secondo "Pango lineages"	Denominazione secondo Clade (GISAID)	Denominazione secondo Clade (Nextstrain)	Data e Paese della prima identificazione	Data di inserimento tra le VOC
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	Regno Unito, 09-2020	18-12-2020
Beta	B.1.351 B.1.351.2 B.1.351.3	GH/501Y.V2	20H (V2)	Sudafrica, 05-2020	18-12-2020
Gamma	P.1 P.1.1 P.1.2	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brasile, 11-2020	11-01-2021
Delta	B.1.617.2 AY.1 AY.2	G/478K.V1	21A	India, 10-2020	VOI: 4-04-2021 VOC: 11-05-2021

Definizione di VOC: è una variante di SARS-CoV-2 annoverata tra le varianti di interesse (VOI) che, tramite una valutazione comparativa, è stato dimostrato essere associata ad almeno una delle seguenti caratteristiche importanti dal punto di vista della salute pubblica mondiale:

- aumento della trasmissibilità o cambiamento sfavorevole nell'epidemiologia della COVID-19

oppure

- aumento della patogenicità e/o cambiamento del decorso clinico della malattia

oppure

- diminuzione dell'efficacia delle misure di contenimento, nella disponibilità di saggi diagnostici, di terapie e di vaccini.

TABELLA 2B Varianti VOI (al 10/07/2021)**

Classificazione OMS	Denominazione secondo "Pango lineages"	Denominazione secondo Clade (GISAID)	Denominazione secondo Clade (Nextstrain)	Data e Paese della prima identificazione	Data di inserimento tra le VOI
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Diversi Paesi, 12-2020	17-03-2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	USA, 11-2020	24-03-2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	India, 10-2020	4-04-2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Peru, 12-2020	14-06-2021

** Definizione di VOI: è una variante di SARS-CoV-2 che:

- Presenta cambiamenti genetici che possono o potrebbero alterare alcune caratteristiche del virus, come la trasmissibilità, la severità della malattia, l'evasione della risposta immunitaria dell'ospite, l'efficacia delle terapie e dei test diagnostici

ed

- è stata identificata come causa di una significativa trasmissione nella comunità o causa di diversi cluster di COVID 19 in diversi Paesi del mondo, con un aumento della prevalenza relativa e un contemporaneo aumento dei casi nel tempo, o una variazione di altri parametri epidemiologici che suggeriscono un imminente rischio per la salute pubblica mondiale.

minoacido aspartato (D) viene frequentemente sostituito dalla glicina (G) a causa di un errore di trascrizione. Tale mutazione è stata indicata con la sigla D614G. Alcuni Autori hanno suggerito che le varianti virali che posseggono la suddetta mutazione sono in grado di infettare più facilmente le cellule ospiti. Altri Autori, più numerosi, affermano che non vi è alcuna prova concreta che la mutazione D614G abbia un effetto significativo sulla diffusione del virus, anche se essa si sta affermando come variante principale.

Una variante con diverse nuove modificazioni sulla proteina S è emersa nel Regno Unito. La principale sostituzione, specificamente la N501Y, sembra dotare la variante virale di una spiccata capacità di essere trasmessa da un soggetto a un altro. Più recentemente, sono state identificate molte altre varianti con caratteristiche distinte dal ceppo originatosi in Cina. Si tratta di varianti con mutazioni nella proteina spike che potrebbero potenzialmente influenzare la capacità neutralizzante degli anticorpi generati dopo vaccinazione o infezione naturale.

Tali varianti sono oggetto di attenzione e approfondimenti da parte di ricercatori di tutto il mondo. Attualmente sono in uso tre sistemi di nomenclatura per la denominazione e il monitoraggio delle varianti virali di SARS-CoV-2: GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*); Nextstrain e Pango. Ogni sistema ha il proprio schema tecnico di classificazione e denominazione delle varianti. Tutti e tre i sistemi sono stati introdotti prima che l'OMS fornisse indicazioni internazionali per la definizione delle VOIs (*variants of interest*, varianti di interesse) e VOCs (*variants of concern*, varianti di "preoccupazione" e cioè da considerare con molta attenzione). L'esistenza dei diversi sistemi di no-

menclatura ha creato un problema di interpretazione tra i non esperti del settore e occasionalmente anche nelle pubblicazioni scientifiche perché la stessa variante ha più nomi, spesso contemporaneamente e senza riferimento alle proprietà che la rendono VOI o VOC.

Da poche settimane (giugno 2021) l'OMS ha proposto un nuovo tipo di classificazione che prevede la designazione come VOI e VOC, secondo le definizioni di lavoro dell'OMS, e l'attribuzione alle varianti di lettere dell'alfabeto greco: alfa, beta, gamma e così via. L'alfabeto greco è stato adottato in quanto sufficientemente generico ed è noto che i nomi delle sue singole lettere sono già stati utilizzati per una moltitudine di scopi. Una volta che tutte le 24 lettere verranno assegnate a VOI o VOC, verranno presi in considerazione altri schemi. Un aggiornamento continuo è disponibile sul sito <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Le varianti note e caratterizzate al momento in cui si scrive sono elencate nella **Tabella 2**, dove sono state indicate anche le vecchie denominazioni.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Oct 28;1-16.

Alexandersen S, Chamings A, Bhatta TR. SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNAs in diagnostic samples are not an indicator of active replication. *Nat Commun.* 2020 Nov 27; 11(1):6059.

Hoffmann M and Pöhlmann S. How SARS-CoV-2 makes the cut. *Nat Microbiol.* 2021 Jul;6(7):828-829.

3. EPIDEMIOLOGIA

Giampiero Carosi

■ TRASMISSIONE DEL VIRUS

La principale via di trasmissione di SARS-CoV-2 è aerogena. Sotto il profilo di sanità pubblica la massima importanza deve essere attribuita alle *droplets*, goccioline di muco e saliva (del diametro > 5-10 μm) emesse con il respiro, parlando, tossendo e starnutendo, che usualmente hanno un raggio di caduta al suolo entro 100-150 cm, per cui si assume che il distanziamento (1-1,5 m) fra le persone sia il più efficace metodo di prevenzione. È stato dimostrato (per esempio nel caso della nave da crociera *Diamond Princess* in rada a Yokohama) che si può avere anche una trasmissione attraverso aerosol (del diametro < 5 μ) in ambienti chiusi, poco areati, eventualmente attraverso i circuiti di aria condizionata. Altra modalità possibile è la trasmissione tramite il contatto delle mani con superfici od oggetti contaminati e poi portando le mani a occhi, naso e bocca, per cui il frequente lavaggio delle mani all'ingresso in luoghi pubblici e al ritorno a casa è fortemente raccomandato. Il virus si trova anche nei fluidi corporei e nelle feci, ma non è dimostrata una via di trasmissione tramite questi veicoli biologici. È stata proposta una formula per valutare il rischio di infettività, che è funzione del Tempo di esposizione e dell'ampiezza della Carica virale. Il rischio più elevato si riscontra nelle situazioni di esposizione per tempi protratti, anche con basse cariche virali (Tabella 3).

La carica virale (cioè la quantità di virus presente nei vari mezzi biologici di trasmissione) è quindi un fattore importante per la trasmissione e, a sua volta, è correlata allo stadio e alla gravità di malattia del soggetto infetto. Nel periodo di incubazione (intervallo fra esposizione al virus e inizio dei sintomi, di 4-5 giorni mediamente) il momento di massima infettività è nei 2-3 giorni precedenti la comparsa di sintomi, il declino dell'eliminazione del virus inizia intorno a 7 giorni ma nei casi più gravi è protratto oltre 2 settimane.

Sappiamo che, a differenza della SARS, in cui i sintomi compaiono rapidamente, dopo 2-3 giorni dall'esposizione e quindi si possono considerare infettanti praticamente solo i casi sintomatici, nell'infezione da SARS-CoV-2 giocano un ruolo importante (fino a sostenere oltre il 40% dei casi) non solo i malati ma anche la vasta quota di asintomatici e dei presintomatici. Questi soggetti, data l'assenza di sintomi, con maggiore difficoltà possono essere identificati e isolati.

Un parametro epidemiologico importante per valutare la contagiosità dell'infezione è l'indice di riproduzione R_0 , che definisce il numero medio di nuovi casi (casi secondari) generati da un singolo soggetto infetto, in assenza di misure di contenimento. L'indice R_0 di COVID-19 è stimato nel range fra 2,3 e 2,7 con un tempo di raddoppio dei casi di 6-7 giorni. Il valore di questo indice è funzione di vari fattori oltre alle proprietà intrinseche di virulenza del virus: entità e grado della popolazione suscettibile, caratteristiche demografiche, condizione socioeconomica e stagionalità. Un'epidemia si può ritenere controllata quando l'indice R_0 (o R_t in presenza di misure di contenimento) è ridotto e

mantenuto inferiore a 1 e invece in attiva crescita di contagi quando superiore a 1. Questo indice viene calcolato con una formula complessa in cui il fattore di dispersione descrive la misura in cui si possono determinare focolai (*cluster*) d'infezione attraverso eventi di "superdiffusione".

Si calcola che, in presenza di eventi di "superdiffusione", un 10% di infetti possa causare anche l'80% dei casi secondari. I fattori di "superdiffusione" sono correlati a caratteristiche individuali, ai tempi di contatto (stabiliti in > 15 minuti) e agli spazi fisici (ambienti chiusi, poco umidificati e poco areati). La combinazione o la concomitanza di questi fattori può determinare un incremento anche di 20 volte della diffusione epidemica.

In sintesi si può affermare che:

1. l'infezione da SARS-CoV-2 è altamente trasmissibile fino a 14 giorni o più, da un soggetto infetto a uno suscettibile, attraverso *droplets*, aerosol e superfici contaminate;
2. la trasmissione può avvenire a partire da malati ma anche da soggetti asintomatici o presintomatici;
3. il rischio di trasmissione è funzione di varie condizioni ambientali, principalmente affollamento e contatti prolungati (> 15 minuti) con una persona infetta e invece contrastato dal distanziamento (> 1-1,5 metri), dall'uso di mascherine facciali e altri dispositivi di protezione individuale (DPI) e dal frequente lavaggio delle mani;
4. i bambini non rappresentano una popolazione a rischio di malattia grave ma certamente di infezione e quindi di contagiosità. Il rischio più elevato di malattia grave e di mortalità si riscontra per i soggetti di età avanzata, con patologie pregresse e/o in condizioni di immunocompromissione. Per questi è dimostrata una diminuita risposta anticorpale ma verosimilmente non cellulo-mediata.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

- Zhang R, Li Y, Zhang AL et al. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *PNAS*. 2020; 26(117):14857-14863.
- Liu WD, Chang SY, Wang JT et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*. 2020; S0163-4453 (20) 30190-0.
- Bromage E (Assoc. Prof. of Biology at the University of Massachusetts Dartmouth). The Risks - Know Them - Avoid Them. Updated May 2020.
- Rasmussen AL, Popescu SV. Sars-CoV-2 transmission without symptoms. *Science*. 2021 Mar 19;371(6535):1206-1207.
- Rabaa AA, Al-Ahmed SH et al. Airborne transmission of SARS-CoV-2 is the dominant route of transmission: droplets and aerosols. *Le infezioni in Medicina*. 2021; 1:10-19.
- Samet JM, Prather K et al. Airborne transmission of SARS-CoV-2: what we know. *Clin Infect Dis*. 2021; doi: 10.1093/cid/ciab039.

■ PANORAMA MONDIALE DELLA PANDEMIA COVID-19

COVID-19 è stata dichiarata pandemia da WHO l'11 marzo 2020. L'epidemia, iniziata in Cina, nella città di Wuhan, provincia di Hubei, si è diffusa inizialmente in Asia Orientale: Taiwan, Sud Korea, Giappone, Thailandia, Vietnam e Singapore. Dopo alcuni mesi, grazie principalmente all'attuazione di un severo *lockdown* (in Cina) e di accurate attività di tracciamento (specialmente in Sud Korea), l'epidemia è stata ben controllata fino a praticamente ottenere l'eliminazione in quella parte del mondo.

Già in febbraio-marzo 2020 la pandemia si è diffusa, procedendo verso ovest, a interessare il Medio Oriente (in particolare l'Iran) e contemporaneamente l'Europa, quindi le Americhe e infine il mondo intero, non risparmiando alcuna delle 6 Regioni WHO. Il picco dei casi e della mortalità in questa "prima ondata" epidemica si è registrato nell'ultima settimana di marzo e la prima di aprile del 2020 in Europa e in giugno e luglio nelle Americhe.

Dall'inizio della pandemia il numero totale dei casi nel mondo ha raggiunto circa 180 milioni e il numero totale dei morti 3,4 milioni. La curva epidemiologica disegna tre successive ondate. Dopo 9 settimane di progressivo incremento a partire dal 15 febbraio 2021, la curva della

TABELLA 3 Rischio di trasmissione: tempo di esposizione e carica virale

Tempo	Carica debole	Carica elevata
Tempi lunghi	Posto di lavoro Shopping in negozi Parchi di divertimento Navi da crociera	Ristoranti/bar Sposalizi/funerali/battesimi Concerti Meeting Eventi sportivi Carceri Allevamenti e mattatoi RSA
Tempi brevi	Supermarket Jogging Passeggiate	Toilette pubbliche Cori musicali Palestre

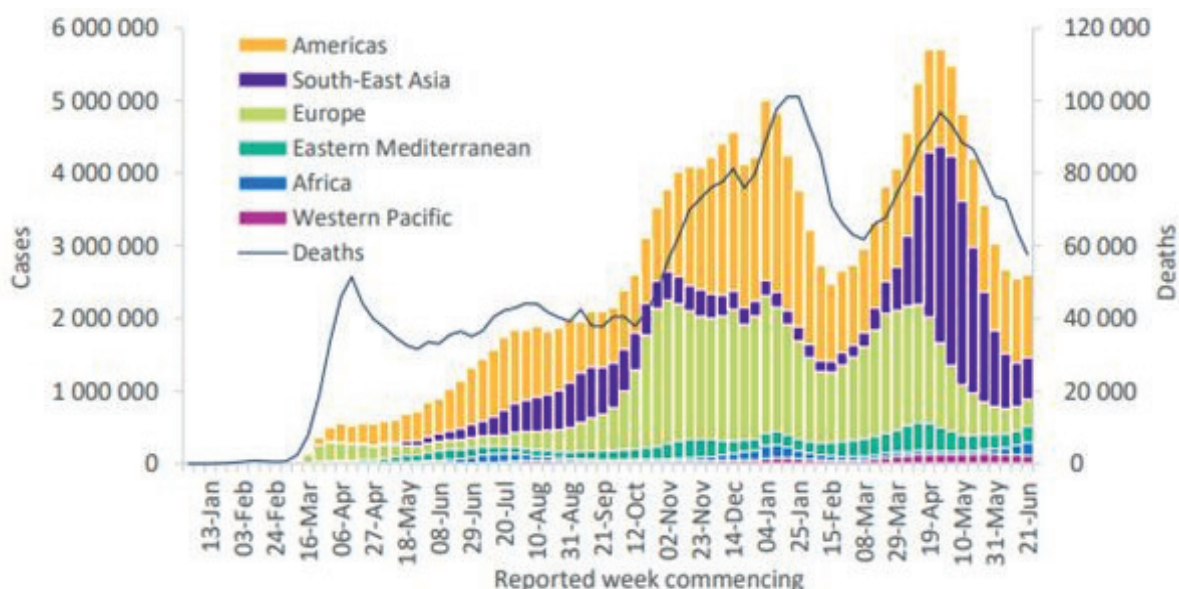


Figura 4 Casi e decessi globali COVID-19 segnalati settimanalmente dalla Regione WHO, al 27 giugno 2021. (Fonte: OMS, COVID-19 – Weekly epidemiological update – 29 June 2021.)

Curva	Picco prima ondata	Picco seconda ondata	Picco terza ondata
Trifasica	Maggio 2020 Giugno 2020	Ottobre 2020 Novembre 2020	Marzo 2021 Aprile 2021

terza ondata è in netto declino da 8 settimane, ovvero dalla prima settimana di maggio 2021 (Figura 4).

Cumulativamente la Regione WHO delle Americhe registra il 40% dei casi e il 48% dei morti, la Regione WHO dell'Europa il 31% dei casi e il 30% dei morti; pertanto, in queste due regioni si somma circa il 71% dei casi e il 78% dei morti totali. Le altre 4 Regioni WHO sono relativamente risparmiate; in particolare, il Mediterraneo Orientale registra il 6% dei casi e il 5% dei morti, l'Africa il 2% dei casi e il 2% dei decessi e la Regione del Pacifico Occidentale il 2% dei casi e l'1% dei decessi. La Regione del Sud-Est Asiatico ha numeri di livello intermedio assumendo il 19% dei casi e il 12% dei morti totali.

Nell'ultima settimana 21-27 giugno 2021 sono stati riportati globalmente 2,6 milioni di nuovi casi e 57.600 nuovi decessi.

È da notare che in questa settimana si registra un lieve incremento (2%) di nuovi casi. Questo incremento appare particolarmente rilevante

in Europa (del 10%), nel Mediterraneo Orientale (del 13%) e in Africa (del 34%). In controtendenza nella Regione del Pacifico Occidentale (-6%) e del Sud-Est Asiatico (-5%) è in decremento (-5%). La curva manifesta un debole decremento (del -1%) anche nella Regione delle Americhe, dove la netta riduzione dei nuovi casi dell'America del Nord è controbilanciata dal forte incremento dell'America Centrale e del Brasile. Va notato che l'immunità protettiva conferita dalla vaccinazione, modestamente attuata nei Paesi a reddito basso o intermedio, stenta a manifestare tangibili effetti sulla curva epidemiologica anche in Europa per la situazione della Russia che giustifica in gran parte l'incremento europeo.

Il numero dei nuovi morti manifesta continuamente un trend a decrescere (-10%), che è particolarmente rilevante nel Sud-Est Asiatico (-33%) e nella Regione del Pacifico Occidentale (-13%), mentre la sola Africa è in controtendenza con un incremento del 42% ma nel contesto di un numero modesto di casi, pari al 5% del totale. Stazionaria la curva nelle altre Regioni WHO (Tabella 4).

Questi dati da una parte fanno ritenere che a livello globale la pandemia sia tuttora attiva anche se in fase di declino della mortalità, ma con preoccupanti segni di ripresa della trasmissione, verosimilmente legata all'avvento delle nuove varianti del virus. La variabilità epidemiologica della situazione evidenzia altresì come l'accesso ai servizi sanitari e la

TABELLA 4 Casi e decessi recenti e cumulativi COVID-19, segnalati dalle Regioni WHO, al 27 giugno 2021

Regione OMS	Nuovi casi negli ultimi 7 giorni (%)	Variazione nuovi casi degli ultimi 7 giorni	Casi cumulativi (%)	Nuove morti negli ultimi 7 giorni (%)	Variazione nuove morti degli ultimi 7 giorni	Morti cumulative (%)
Americhe	1.139.518 (44%)	-1%	71.812.677 (40%)	30.120 (52%)	-2%	1.887.752 (48%)
Europa	372.448 (14%)	10%	55.713.043 (31%)	6.435 (11%)	-1%	1.181.135 (30%)
Sud-Est Asiatico	573.244 (22%)	-5%	34.606.211 (19%)	13.107 (23%)	-33%	484.397 (12%)
Mediterraneo orientale	221.169 (9%)	13%	10.887.414 (6%)	3.411 (6%)	0%	215.325 (5%)
Africa	177.367 (7%)	34%	3.968.421 (2%)	2.724 (5%)	42%	94.323 (2%)
Pacifico occidentale	116.567 (4%)	-6%	3.503.601 (2%)	1.806 (3%)	-13%	53.826 (1%)
Totale	2.600.313 (100%)	2%	180.492.131 (100%)	57.603 (100%)	-10%	3.916.771 (100%)

reportistica sia in alcune regioni del tutto carente ed erratica così come la vaccinazione sia attuata in maniera fortemente ineguale.

La **lista per nazioni** del totale dei **casi per 100.000 abitanti**, dall'inizio della epidemia, vede al primo posto gli USA, seguiti da Francia, Argentina, Spagna e Brasile.

L'Italia si colloca in 7ª posizione preceduta da Polonia e seguita dal Regno Unito.

La lista per nazioni del totale dei **morti per 100.000 abitanti** vede il Brasile in 1ª posizione, seguito da Italia, Polonia, Regno Unito, USA e Messico (Tabella 5).

TABELLA 5 Lista per nazioni di casi e di morti cumulativi e per 100.000 abitanti (e totali) dall'inizio della pandemia al 30 maggio 2021

Stati	Casi cumulativi per 100.000 abitanti	Casi totali
USA	9.944	32.916.501
Francia	8.545	5.557.673
Argentina	8.192	3.702.422
Spagna	7.739	3.663.176
Brasile	7.711	16.391.930
Polonia	7.566	2.871.950
Italia	7.064	4.213.055
Regno Unito	6.600	4.480.949
Colombia	6.569	3.342.567
Turchia	6.208	5.235.978

Stati	Morti cumulativi per 100.000 abitanti	Morti totali
Brasile	216	459.045
Italia	211	126.002
Polonia	194	73.738
Regno Unito	188	127.775
USA	177	588.292
Messico	173	223.072
Colombia	171	87.207
Argentina	169	76.693
Spagna	168	79.888
Francia	166	108.543

TABELLA 6 Lista per nazioni in base all'indice di letalità, dall'inizio della pandemia al 30 maggio 2021

Stati	N° casi (per 100.000)	N° morti (per 100.000)	Indice letalità
Messico	1.868	173	9,26
Sud Africa	2.797	95	3,39
Italia	7.064	211	2,98
Regno Unito	6.600	188	2,84
Brasile	7.711	216	2,80
Iran	3.444	94	2,72
Colombia	6.569	171	2,60
Polonia	7.566	194	2,56
Germania	4.423	106	2,39
Russia	3.469	83	2,39

Nota: I.L. globale 2,63.

Va rimarcato come dato significativo che, in una lista redatta *in base all'indice di letalità*, l'Italia si colloca in terza posizione, preceduta da Messico e Sud Africa e seguita da Regno Unito e Brasile (Tabella 6).

Nel quadro della pandemia da COVID-19 l'esame del dato "indice di letalità", riferito alle grandi nazioni, appare di particolare rilievo.

L'indice di letalità (*Case Fatality Rate, CFR*) è pari al 3% in Italia e complessivamente a circa il 2,5% nella *Regione Europea*.

Il dato di CFR nelle altre Regioni WHO appare estremamente variabile e, all'interno di queste, fra i Paesi (Tabella 7).

Per quanto concerne:

1. la **Regione delle Americhe**, il CFR cumulativo è pari al 2% ma con ampia variabilità: 1,8% per gli USA, 2,8% per il Brasile e con estremi fra 1,1% nel Venezuela e 9,4% nel Perù;
2. la **Regione del Sud-Est Asiatico**, il CFR varia da 1,3% in India a 2,7% in Indonesia;
3. la **Regione del Pacifico Occidentale**, il CFR cumulativo è pari a 1,5% nei Paesi a trasmissione comunitaria e pari a 2,2% nei Paesi a trasmissione per *cluster*;
4. la **Regione Mediterraneo Orientale**, il CFR cumulativo è pari a 2% con estremi nei Paesi dove sono in atto conflitti bellici: fino a 20% in Yemen, 7% in Siria e Sudan, ma anche sopra 5% in Egitto e Somalia;
5. la **Regione Africa**, il CFR cumulativo è pari a 2,5% con estremi fra il 3 e il 4% nei Paesi dell'Africa del Sud (Sud Africa, Malawi, Lesotho, Zimbabwe).

TABELLA 7 Numero di contagi totali, vittime e tasso di letalità (rapporto percentuale tra decessi e contagi certificati) per i primi 26 Paesi nel mondo

Rank	Paesi	Totali	% contagi/ popolazione	Morti	Tasso letalità
1	Stati Uniti	33.886.713	10,238%	607.392	1,79%
2	India	30.874.376	2,237%	408.764	1,32%
3	Brasile	19.106.971	8,989%	534.233	2,80%
4	Francia	5.875.987	9,002%	111.543	1,90%
5	Russia	5.738.000	3,932%	141.335	2,46%
6	Turchia	5.465.094	6,480%	50.096	0,92%
7	Regno Unito	5.173.972	7,622%	128.697	2,49%
8	Argentina	4.662.937	10,317%	99.255	2,13%
9	Colombia	4.530.610	8,904%	113.335	2,50%
10	Italia	4.272.163	7,209%	127.788	2,99%
11	Spagna	3.971.124	8,494%	81.020	2,04%
12	Germania	3.744.285	4,469%	91.268	2,44%
13	Iran	3.394.279	4,041%	86.041	2,53%
14	Polonia	2.880.865	7,612%	75.160	2,61%
15	Messico	2.593.574	2,012%	235.058	9,06%
16	Indonesia	2.567.630	0,939%	67.355	2,62%
17	Ucraina	2.311.690	5,286%	54.981	2,38%
18	Sudafrica	2.206.781	3,721%	64.509	2,92%
19	Perù	2.081.557	6,313%	194.488	9,34%
20	Paesi Bassi	1.764.744	10,299%	18.050	1,02%
21	Rep. Ceca	1.669.496	15,590%	30.331	1,82%
22	Cile	1.589.623	8,316%	33.980	2,14%
23	Filippine	1.478.061	1,349%	26.015	1,76%
24	Iraq	1.438.511	3,576%	17.592	1,22%
25	Canada	1.428.408	3,785%	26.405	1,85%
26	Belgio	1.097.029	9,466%	25.205	2,30%

Fonte: Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA.

TABELLA 8 Lista per nazioni di nuovi casi e di nuovi morti, nella settimana 24-30 maggio 2021

Stati	Nuovi casi	Stati	Nuovi morti
India	1.364.668	India	26.706
Brasile	420.981	Brasile	12.736
Argentina	219.910	USA	4.596
USA	153.587	Colombia	3.488
Colombia	150.517	Argentina	3.302
Iran	69.331	Russia	2.680
Russia	61.937	Messico	1.816
Francia	60.600	Iran	1.360
Turchia	57.330	Turchia	1.200
Indonesia	39.986	Indonesia	1.057
Filippine	38.362	Germania	1.026
Germania	30.190	Italia	849
Iraq	29.459	Francia	811
Giappone	27.400	Polonia	810
Sud Africa	26.498	Filippine	776
Italia	24.865	Giappone	684
Canada	22.154	Sud Africa	591
Regno Unito	20.499	Canada	278
Spagna	16.066	Iraq	176
Messico	16.034	Cina	82
Polonia	6.328	Spagna	78
Cina	4.052	Regno Unito	59

I tassi di letalità medi si valutano intorno a 2,60%, con ampia variabilità fra i Paesi delle Regioni WHO: i dati più drammatici si registrano nel Centro e Sud America.

Nel panorama mondiale, guardando alla situazione italiana in uno scenario attuale, riferendoci cioè ai *nuovi casi* e ai *nuovi morti* nell'ul-

tima settimana di maggio (**Tabella 8**), l'Italia occupava rispettivamente la 16^a e la 12^a posizione della lista, che vede ai primi posti per nuovi casi India, Brasile e Argentina e per nuovi morti India, Brasile e USA. Il caso del Regno Unito appare particolarmente interessante: grazie alla tempestiva, vigorosa ed efficace campagna di vaccinazione (che ha ormai raggiunto circa il 70% della popolazione adulta e praticamente la totalità dei soggetti anziani e fragili), il Regno Unito registra nel mese di maggio solo poche decine di morti e scende pertanto, rispetto al mese di marzo, dal 2° al 22° posto fra le grandi nazioni.

Nel mese di giugno, tuttavia, la situazione evidenzia sostanziali cambiamenti. Mentre in Italia prosegue il declino della curva di nuovi casi e nuovi morti, nel Regno Unito si assiste a un fenomeno paradossale. Il progressivo dilagare della "variante delta" ha comportato una forte crescita di casi (fino a oltre 20.000 al giorno) ma non dei morti. La vaccinazione con una sola dose in altri termini non riduce la trasmissione ma controlla lo stato clinico limitando le forme gravi di malattia.

In sostanza, l'evoluzione della curva epidemiologica nel mondo procede per successive "ondate": attualmente sembra aver raggiunto l'esaurimento della "terza ondata" ma la successiva evoluzione è imprevedibile e legata all'impatto combinato delle campagne di vaccinazione, dell'emergenza di nuove varianti più trasmissibili e della possibilità di mantenimento delle misure di mitigazione, con le nefaste ricadute sull'economia che questo comporta. La pandemia rappresenta una minaccia alla salute globale che limita gli spostamenti internazionali e impone una lotta che dovrà essere combattuta a livello globale e solidale.

Le ricadute sull'economia sono incommensurabili, non paragonabili con altri, pur gravissimi, eventi occorsi nell'ultimo secolo.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

Nishiura H, Kobayashi T et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int. J of Infectious Diseases*. 2020; S 1201-9712 (20):30139-9.

Salzberg B, Buder F et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. 2021; 49:233-239.

Baumann M et al. A proactive approach to fight SARS-CoV-2 in Germany and Europe. *ResearchGate*. January 2021.

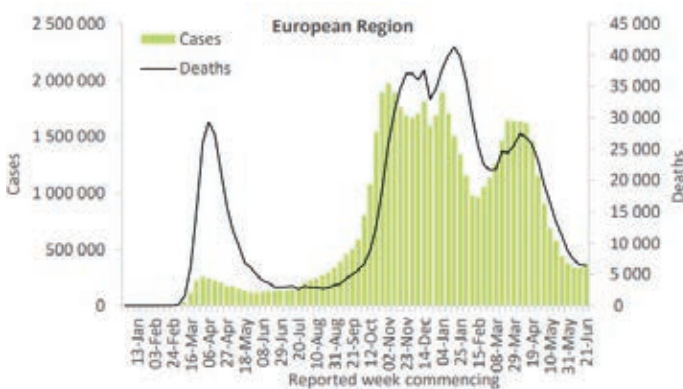
Wymant C, Ferretti L et al. The epidemiological impact of the NHS COVID-19 App. *Nature*. 2021: doi.org/10.1038/s41586-021-03606-z.

■ AGGIORNAMENTO PUNTUALE PER REGIONI WHO DEI DATI RELATIVI AI NUOVI CASI E AI NUOVI MORTI NELLA SETTIMANA 23-29 GIUGNO 2021

Nuovi casi globali: 2,6 milioni (trend in incremento: +2%)
Nuovi morti globali: 57.600 (trend in decremento: -10%)

Le immagini riportano le curve epidemiologiche delle Regioni WHO alla settimana del 21-27 giugno 2021 secondo OMS, COVID-19 - Weekly epidemiological update - 29 June 2021.

Regione WHO Europa: 14% dei nuovi casi e 11% dei nuovi morti globali



Stati	N° nuovi casi	Casi per 100.000	Variazione %
	372.500		+10%
Russia	134.500	92	+24
Regno Unito	96.850	143	+55
Turchia	39.000	46	-2

Stati	N° nuove morti	Morti per 100.000	Variazione %
	6.400		-1%
Russia	3.900	2,7	+34
Turchia	400	0,5	-11
Germania	370	0,4	-33

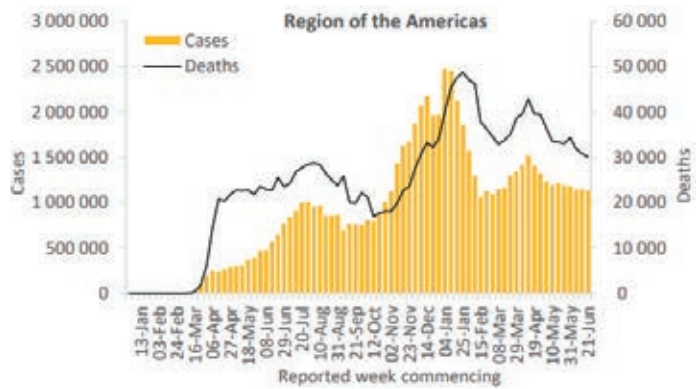
Curva	Picco prima ondata	Picco seconda ondata	Picco terza ondata
Trifasica	Marzo 2020 Aprile 2020	Ottobre 2020 Novembre 2020 Dicembre 2020	Marzo 2021 Aprile 2021

Commento Le percentuali di incremento dei nuovi casi e dei nuovi morti appaiono riferibili in gran parte alla situazione della Russia, dove la copertura vaccinale è modesta e le misure di mitigazione sono praticamente non attuate.

Il Regno Unito registra solo qualche decina di nuovi morti, per il persistente effetto di una estensiva vaccinazione ma questa, basata fondamentalmente sulle prime dosi, non si dimostra protettiva rispetto al contagio con la variante delta (o "indiana"), ivi divenuta prevalente, e pertanto il numero dei nuovi casi è in forte incremento.

L'Italia, grazie ai primi effetti della vaccinazione di massa, non figura più fra i primi 3 Paesi per numero di nuovi casi e nuovi morti.

Regione WHO Americhe: 44% dei nuovi casi e 52% dei nuovi morti globali



Stati	N° nuovi casi	Casi per 100.000	Variazione %
	1,1 milioni		-1%
Brasile	521.300	245	+3
Colombia	204.000	401	+5
Argentina	132.000	292	-12

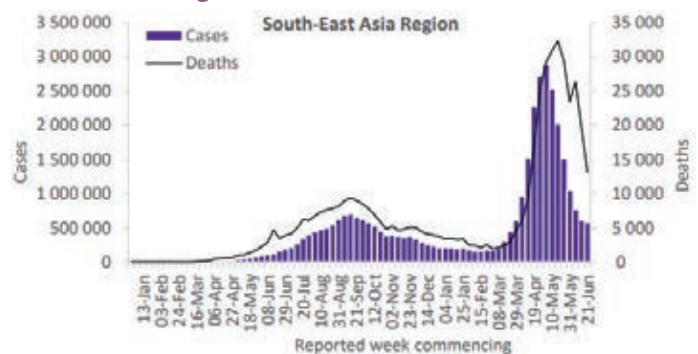
Stati	N° nuove morti	Morti per 100.000	Variazione%
	30.000		-2%
Brasile	10.907	5,2	-24
Colombia	4.085	8,1	-1,1
Argentina	3.315	7,4	-8,4

Curva	Picco prima ondata	Picco seconda ondata	Picco terza ondata
Trifasica	Giugno 2020 Luglio 2020	Dicembre 2020 Gennaio 2021	Marzo 2021 Aprile 2021

Commento Le percentuali di lieve decremento dei nuovi casi e dei nuovi morti nella Regione appaiono riferibili ai primi effetti delle vaccinazioni di massa vigorosamente condotte negli USA e in Canada ma non in Centro e Sud America.

Il Brasile mantiene saldamente la prima posizione per numero di nuovi casi e numero di nuovi morti. Colombia e Argentina figurano stabilmente nella lista di primi 3 Paesi per nuovi casi e nuovi morti.

Regione WHO Sud-Est Asiatico: 22% dei nuovi casi e 23% dei nuovi morti globali



Stati	N° nuovi casi 570.000	Casi per 100.000	Variazione % -5%
India	350.000	25,5	-21
Indonesia	125.400	45,8	+60
Bangladesh	36.750	22,3	+48

Stati	N° nuove morti 13.000	Morti per 100.000	Variazione% -33%
India	9.000	0,7	-45
Indonesia	2.500	0,9	+39
Bangladesh	625	0,4	+45

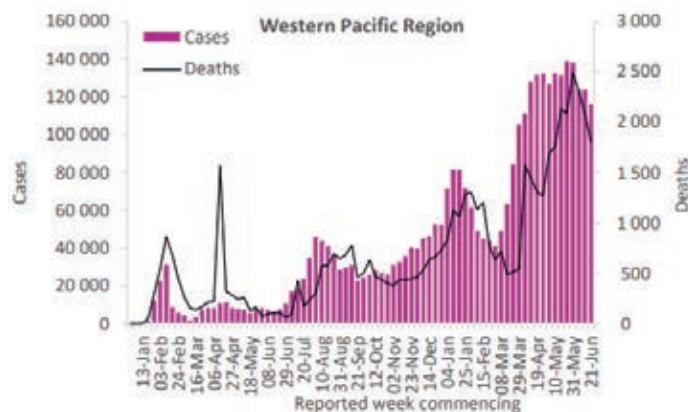
Curva	Picco prima ondata	Picco seconda ondata
Bifasica	Agosto 2020 Settembre 2020	Marzo 2021 Aprile 2021

Commento Si registra in giugno un decremento di nuovi casi e soprattutto di nuovi morti, legato fondamentalmente al ripristino di misure di contenimento in India. Questo dato fa seguito al drammatico incremento nella Regione da attribuire al divampare dell'epidemia in India nei mesi di marzo, aprile e maggio, legato all'abbandono di misure di mitigazione e al verificarsi di situazioni di affollamento legate a cerimonie religiose (abluzione nelle acque del Gange), eventi politici (comizi in occasione delle elezioni) e sportivi (partite di cricket). A questa situazione si è accompagnata la comparsa e diffusione di una nuova variante che condivide mutazioni con le classiche VOCs ma aggiunge nuove mutazioni. Per questa "variante indiana" viene proposta la classificazione fra le VOCs e la denominazione di "variante delta".

Malgrado l'India sia il maggiore produttore mondiale di farmaci e vaccini, solo il 2% circa della popolazione indiana è attualmente vaccinata a causa di insufficienze organizzative e logistiche. Il governo indiano ha avanzato richiesta di moratoria al brevetto dei vaccini ma, prevedendo che questa misura avvierà comunque un negoziato *time-consuming* con Big-Pharma, nel contempo ha avanzato richiesta di donazione di grandi quantità di vaccini dagli USA e dal programma COVAX.

Il decremento di nuovi casi e nuovi morti segnalato dall'India è stato parzialmente compensato dal forte incremento registrato in Indonesia e in Bangladesh che pertanto in giugno hanno dovuto ripristinare con urgenza un severo *lockdown*.

Regione WHO Pacifico Occidentale: 4% dei nuovi casi e 3% dei nuovi morti globali



Stati	N° nuovi casi 116.500	Casi per 100.000	Variazione % -6%
Filippine	38.700	35,3	-14
Malesia	37.350	115,4	-4
Mongolia	16.100	491,4	-7

Stati	N° nuove morti 1.800	Morti per 100.000	Variazione% -13
Filippine	700	0,6	-20
Malesia	530	1,7	+6
Giappone	260	0,2	-30

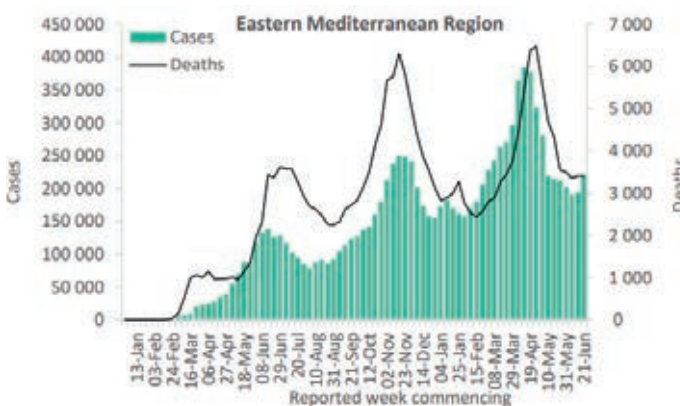
Curva	Picco prima ondata	Picco seconda ondata	Picco terza ondata	Picco quarta ondata	Picco quinta ondata
Multifasica	Febbraio 2020	Aprile 2020	Luglio 2020	Dicembre 2020 Gennaio 2021	Aprile 2021 Maggio 2021

Commento Dopo aver raggiunto un picco alla metà di maggio, in giugno si registra un generale declino della curva epidemiologica in tutta la Regione, in particolare nelle Filippine.

Il decremento dei nuovi casi e di nuovi morti conforta soprattutto in Giappone, dove in luglio sono programmate le Olimpiadi (già previste nel 2020 e rinviate nel 2021), che peraltro avverranno in assenza di pubblico! È in atto una forte ostilità da parte della popolazione contro le Olimpiadi.

In Cina ormai si registrano solo poche decine di casi, tutti di importazione: vengono mantenute pertanto rigorose norme di quarantena per tutti i viaggiatori che entrano nel Paese.

Regione WHO Mediterraneo Orientale: 9% dei nuovi casi e 6% dei nuovi morti globali



Stati	N° nuovi casi 220.000	Casi per 100.000	Variazione % +13%
Iran	126.000	3.894	+47,3
Iraq	41.500	3.430	+27,2
Emirati Arabi	14.162	143,2	-4

Stati	N° nuove morti 3.400	Morti per 100.000	Variazione% 0%
Iran	855	1	-9
Tunisia	620	5,2	+18
Afghanistan	530	1,4	-11

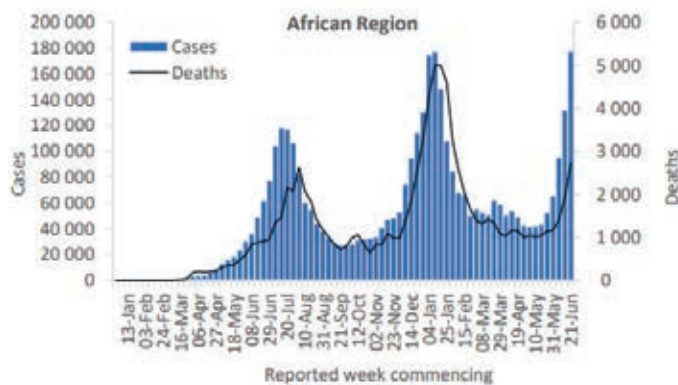
Curva	Picco prima ondata	Picco seconda ondata	Picco terza ondata
Trifasica	Maggio 2020 Giugno 2020	Ottobre 2020 Novembre 2020	Marzo 2021 Aprile 2021

Commento I numeri della Regione sono in incremento per i nuovi casi e apparentemente stazionari per i nuovi morti ma risentono di una insufficiente reportistica, anche correlata ai conflitti in atto (guerra in Siria, esiti della guerra in Iraq e instabilità politica in Afghanistan).

L'Iran, primo Paese della Regione interessato dall'epidemia, continua a essere il Paese con il maggior numero di nuovi casi e nuovi morti.

I nuovi casi registrati negli Emirati Arabi sono riferiti in particolare al grande numero di immigrati asiatici.

Regione WHO Africa: 7% dei nuovi casi e 5% dei nuovi morti globali



Stati	N° nuovi casi	Casi per 100.000	Variazione %
	177.000		+34%
Sud Africa	103.700	175	+47
Zambia	19.000	104	+15
Namibia	13.000	510	+71

Stati	N° nuove morti	Morti per 100.000	Variazione%
	2.700		+42%
Sud Africa	1.198	1	+2,7
Namibia	378	11	-12
Zambia	221	20	-0,09

Curva	Picco prima ondata	Picco seconda ondata	Picco terza ondata
Trifasica	Giugno 2020 Luglio 2020	Dicembre 2020 Gennaio 2021	Maggio 2021 Giugno 2021

Commento Dalla metà di maggio e in giugno si è registrato un clamoroso aumento di nuovi casi e nuovi morti, in particolare in tutti i Paesi dell'Africa del Sud. Il Sud Africa resta il Paese con i maggiori numeri sia di nuovi casi, che appaiono in drammatico incremento, che di nuovi morti.

Un forte contributo casistico, in incremento, è offerto anche da Kenya, Uganda ed Etiopia.

Per quanto riguarda gli altri Paesi della Regione continuano a registrarsi dati numerici assoluti complessivamente modesti, che peraltro appaiono poco affidabili provenendo da un continente lacerato da guerre interne, terrorismo e rivolgimenti politici.

■ FOCUS SU VARIANTI VIRALI DI SARS-COV-2

Oltre ai provvedimenti di contenimento e alle campagne di vaccinazione, una terza variabile entra in gioco nel determinismo dell'evoluzione della pandemia: l'insorgenza di "varianti" virali.

Nella sua replicazione il virus, trascrivendo il proprio genoma a ogni successiva generazione, commette errori nella trascrizione, che si ma-

nifestano con la comparsa di mutazioni. Si creano così le "varianti". Il SARS-CoV-2 è un virus con elevato ritmo di replicazione, anche se con un tasso di mutazione inferiore ad altri virus, quali il virus influenzale e il virus epatite C.

Delle varianti è stata riportata la distinzione in VOIs (varianti "interessanti") e VOCs (varianti "preoccupanti") e la nuova nomenclatura (secondo le lettere dell'alfabeto greco) nella Sezione 2 "Eziologia".

La maggior parte delle varianti sono destinate a estinguersi, mentre sono destinate ad affermarsi quelle più favorevoli alla stessa sopravvivenza del virus, che può essere legata alla possibilità di contagiare un maggiore numero di ospiti o a quella di causare principalmente infezioni asintomatiche con conseguente maggiore trasmissibilità.

L'elevata trasmissibilità conferisce alle VOCs un vantaggio competitivo che ne consente con il tempo la dominanza sul piano epidemiologico (Figura 5).

Così il ceppo originale Wuhan-H1-D614G, nel mondo e in Italia, è stato progressivamente soppiantato dalla variante alfa ("inglese") e del tutto recentemente dalla variante delta ("indiana"). Di conseguenza possono sorgere problemi dal fatto che il frammento di genoma che codifica per la proteina spike della variante originale è stato utilizzato per la costruzione dei vaccini in uso, sia su piattaforma RNA messaggero che a vettore virale ricombinante non replicante. Ne consegue pertanto che le VOCs sono potenzialmente in grado di sfuggire all'efficacia delle risposte immunitarie, sia sviluppate naturalmente dall'infezione sia dal vaccino.

L'affermarsi delle VOCs ha avuto pesanti ripercussioni sull'evoluzione epidemiologica. Per esempio, in India la diffusione della variante delta, molto trasmissibile, favorita dalla carenza di misure di contenimento e dal deficit delle campagne vaccinali, ha determinato un'esplosione di nuovi casi e nuovi morti tali da riportare l'India alla testa delle classifiche mondiali. Una situazione in qualche modo simile ha fatto sì che nel Regno Unito, dove praticamente il numero di nuovi casi e nuovi morti era disceso e prossimo a zero, l'avvento della stessa variante ha rialzato la curva epidemiologica con migliaia di casi e decine di morti. E, dato che ancor più preoccupa, con la comparsa di rari casi di "reinfezioni" in soggetti vaccinati. La variante delta, infatti, è del 60% circa meno sensibile ai vaccini, in particolare dopo la sola prima dose di Vaxzevria, pratica largamente adottata nel Regno Unito nell'intento di vaccinare il maggior numero di popolazione.

Analizzando l'impatto fenotipico delle varianti, è accertato, sulla base di indagini di laboratorio e di valutazioni epidemiologiche, che tutte le VOCs sono dotate di maggiore trasmissibilità, caratteristica che ha permesso il loro sviluppo fino a diventare prevalenti nei Paesi di origine e diffondersi in tutte le 6 Regioni WHO (Figura 5). Il fatto stesso che determinino un considerevole aumento del numero dei contagiati, anche a parità di letalità, determina un aumento della mortalità: se a 100 infetti sono correlati 2-3 casi mortali, a 1.000 infetti ne saranno correlati 20-30. In più, almeno per le varianti alfa e delta, vi sono segnalazioni di un aumento di severità clinica, di ospedalizzazioni e anche dell'indice di letalità di base.

A questi si aggiungono altri motivi di "preoccupazione" delle varianti VOCs, che sono oggetto di indagine e costante monitoraggio.

Sotto il profilo diagnostico è plausibile che si determini un difetto di riconoscibilità da parte dei test molecolari, a causa della variazione delle sequenze del genoma virale: la diagnosi di variante alfa, per esempio, è fondata appunto sulla negatività del rilievo del gene target spike (*spike gene target failure*, SGTF) al test molecolare.

Lo stesso concetto può valere per gli anticorpi sviluppati naturalmente e presenti nel siero dei soggetti guariti, che pertanto potrebbero non efficacemente essere protetti da una possibile reinfezione.

Lo stesso può valere altresì per gli anticorpi sviluppati ad opera dei vaccini. Una minore efficacia (documentata dai test di neutralizzazione su pseudovirus del siero di soggetti vaccinati) è stata segnalata per alcuni vaccini in uso.

La variante alfa, largamente prevalente in Italia, peraltro sembra tuttora sensibile alla schedula completa dei vaccini in uso. Una minore efficacia sembra dimostrata invece per la variante beta e per la variante

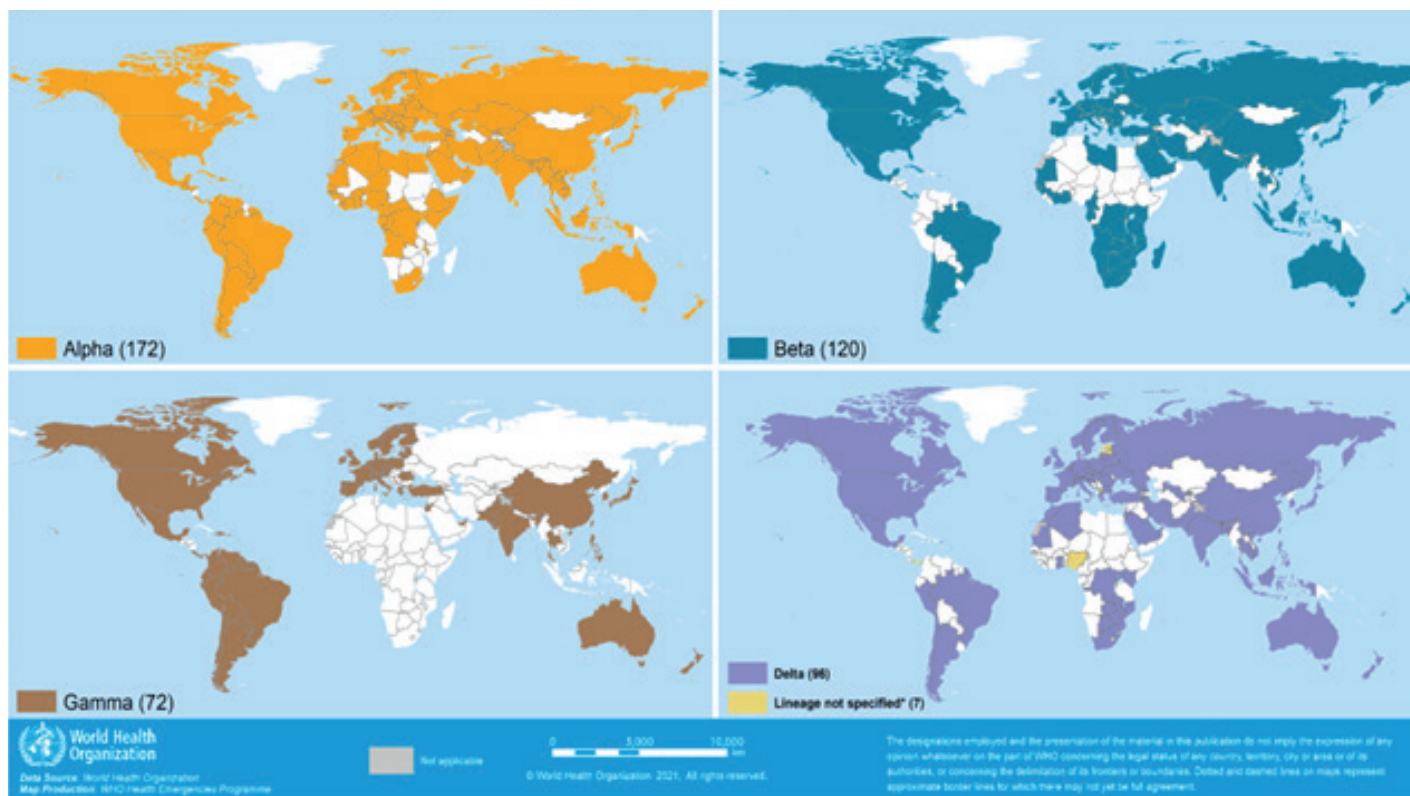


Figura 5 Paesi, territori e aree che riportano varianti Alpha, Beta, Gamma e Delta, al 29 giugno 2021. ((Fonte: OMS, COVID-19 – Weekly epidemiological update – 29 June 2021.)

delta. A questo proposito si sta prendendo in considerazione l'eventualità di modifiche dei vaccini in uso per adattarli a nuove varianti: con le biotecnologie disponibili questo appare abbastanza agevole, in particolare per i vaccini su piattaforma m-RNA.

WHO raccomanda di valutare e monitorare costantemente l'impatto fenotipico delle varianti su diversi parametri:

1. *trasmissibilità*, che risulta aumentata per tutte le attuali VOCs;
2. *gravità clinica*, ritenuta possibile per aumentato rischio di infezione, di ospedalizzazione, di forme di malattia grave e mortalità;
3. *capacità di neutralizzazione* da parte del siero di soggetti guariti e potenziale rischio di reinfezione;
4. *efficacia protettiva* dei vaccini attualmente in uso;
5. *validità dei test diagnostici*, molecolari e antigenici (per questi ultimi ad oggi è stato evidenziato nessun impatto).

Preliminare alla valutazione e al monitoraggio di questo "cruscotto" di indicatori è la sequenziazione genetica dei virus identificati, suggerita da WHO nella percentuale del 5-10% degli isolati dei casi di infezione/malattia COVID-19.

WHO raccomanda altresì di potenziare le iniziative pubbliche di controllo: tracciamento, *testing* e sequenziamento.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

Public Health England. SARS-CoV-2 Variants of Concern and Variants under Investigation in England Technical Briefing 16.; 2021. <https://assets>.

publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/994839/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_16.pdf

Funk T, Pharris A, Spiteri G, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(16). doi:<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348>.

Caniels TG, Bontjer I, Straten K van der et al. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern evade humoral immune responses from infection and vaccination. *medRxiv*. Published online June 1, 2021: 2021.05.26.21257441. doi:10.1101/2021.05.26.21257441.

Edara VV, Floyd K, Lai L et al. Infection and mRNA-1273 vaccine antibodies neutralize SARS-CoV-2 UK variant. *medRxiv*. Published online February 2021:2021.02.02.21250799-2021.02.02.21250799. doi:10.1101/2021.02.02.21250799.

Becker M, Dulovic A, Junker D et al. Immune response to SARS-CoV-2 variants of concern in vaccinated individuals. *Nat Commun*. 2021;12(1):3109. doi:10.1038/s41467-021-23473-6.

Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, et al. Clinical and Virological Features of SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Social Science Research Network*; 2021. Accessed June 21, 2021. <https://papers.ssrn.com/abstract=3861566>

Curran J, Dol J, Boulos L. Public Health and Health Systems Impacts of SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Rapid Scoping Review *medRxiv*. Accessed June 21, 2021. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.20.21257517v1.full>

■ LA PANDEMIA COVID-19 IN ITALIA

La curva epidemica di COVID-19 in Italia, da febbraio 2020 a giugno 2021, ha disegnato tre successive fasi o “ondate”.

La “prima ondata” ha travolto l’Italia, primo Paese in Europa, nel marzo-aprile del 2020, facendo registrare un picco di circa 5.000 casi giornalieri. Dopo una illusoria pausa estiva protrattasi fino ad agosto con circa 500-1.000 casi giornalieri, da settembre si è verificata una “seconda ondata” con un picco di oltre 30.000 casi giornalieri a fine ottobre. L’incidenza cumulativa dei casi in questa “seconda ondata” ha superato di oltre 6 volte quella della “prima ondata”, mentre il numero dei decessi è incrementato “solo” di 1,5 volte. A questa fase, dopo un periodo di stabilizzazione in *plateau* con circa 5.000 casi giornalieri, protrattasi fino a febbraio 2021, ha fatto seguito una “terza ondata” che ha registrato un picco nel marzo 2021 fino a 30.000 casi giornalieri. Da allora assistiamo a un progressivo declino della curva che ha condotto a 500-1.000 casi giornalieri alla fine di giugno.

Va sottolineato che questi dati “grezzi” di *incidenza* vanno interpretati prendendo in considerazione l’*indice di incidenza o di positività*, che pone al numeratore i numeri assoluti di casi incidenti e al denominatore il numero di tamponi naso-faringei (o meglio, dei “primi” tamponi diagnostici) effettuati.

Il numero di tamponi è progressivamente aumentato e dal 15 gennaio 2021 vengono ammesse le diagnosi non solo con tampone molecolare ma anche con test antigenico rapido:

$$\text{indice di incidenza o di positività} = \frac{\text{n° casi incidenti} \times 100}{\text{n° tamponi diagnostici}}$$

Indichiamo di seguito altri importanti parametri epidemiologici cui faremo riferimento nella trattazione.

L’*incidenza cumulativa per 100.000 abitanti a 7 o 14 giorni* consente di evidenziare le differenze regionali normalizzando i dati in funzione degli abitanti e di valutare l’impegno delle strutture territoriali di sorveglianza e controllo. Per esempio, si valuta che il tracciamento possa essere effettuato quando questo indice non superi 250 casi settimanali per 100.000 abitanti.

Un parametro molto importante da considerare per valutare la contagiosità è l’*indice di riproduzione media a 7 o 14 giorni* (*Rt medio* 7 o 14 giorni), che esprime il potenziale di trasmissione, ovvero quanti soggetti in media può contagiare, entrando in contatto nel periodo di 7 o 14 giorni, un caso positivo. Questo indice è calcolato, con una formula complessa, sui casi sintomatici autoctoni (escludendo cioè gli asintomatici e i casi importati dall’estero) e indica l’efficacia delle misure di contenimento in corso. L’indice è favorevole quando inferiore a 1, mentre un indice superiore a 1 indica che l’infezione è attivamente trasmessa e quindi comporta la necessità di rafforzare le misure di contenimento in atto.

Questo indice, combinato con altri ma fondamentalmente con la *sglia di occupazione programmata dei letti in terapia intensiva*, consente di classificare le Regioni in differenti scenari (indicati in verde, giallo, arancione e rosso), che comportano vari livelli di confinamento e restrizioni comportamentali.

Una definizione dell’ampiezza della platea di contagiati, si può ottenere da indagini di prevalenza implementando *screening sierologici* “di massa” su popolazioni statisticamente rappresentative, per esempio per classi di età, categorie lavorative, ambienti di ritrovo ecc. E questi screening andrebbero periodicamente ripetuti perché l’epidemia viaggia veloce.

Una prima indagine, condotta dal 25 maggio al 15 luglio 2020, ha rilevato una percentuale di sieroprevalenza nazionale > 2,5%, con ampia variabilità regionale: per esempio in Lombardia, la regione di gran lunga più colpita, risultava pari al 7,5%.

Per valutare la letalità usualmente si fa ricorso all’*indice di letalità*, che esprime il rapporto fra numero di decessi e numero di casi diagnostici (sintomatici e asintomatici autoctoni):

$$\text{indice di letalità} = \frac{\text{n° casi di decessi} \times 100}{\text{n° casi positivi diagnostici}}$$

Si valuta infatti che nel 90% almeno dei casi letali la COVID-19 è causa diretta di morte (morti “per” COVID) mentre il restante 10% (morti “con” COVID) è ascrivibile a comorbidità preesistenti, in particolare malattie cardiovascolari, diabete, BPCO, tumori, demenza ecc. (si è calcolato che oltre il 65% dei decessi è portatore di 3 o più precedenti patologie).

L’EPIDEMIA DI COVID-19 IN ITALIA: UNA SINTESI

Il trend dell’epidemia ha disegnato una curva trifasica, in cui la seconda e la terza ondata appaiono decisamente più gravi della prima, che pure è stata devastante in quanto ha trovato l’Italia assolutamente impreparata. Insieme all’*incidenza media per 100.000 abitanti*, l’*indice Rt medio* rappresenta la bussola che indica il percorso per tenere sotto controllo l’epidemia e consentire di attuare un tracciamento dei “contatti”.

I casi notificati sono ripartiti 51/49 nei due sessi con prevalenza del sesso femminile, l’età mediana è scesa da 62 a 46 anni con distribuzione prevalente nella fascia di età 40-60 anni mentre i giovani < 19 anni rappresentano circa il 15% e gli ultrasessantenni circa il 16%.

Oltre il 68% dei casi è rappresentato da soggetti asintomatici o paucisintomatici mentre la quota dei casi con malattia grave o critica è progressivamente diminuita fino a rappresentare circa il 10%.

L’*indice di letalità*, pur diminuito specularmente all’incremento dei tamponi diagnostici, resta elevato e colloca l’Italia nel mondo in 6ª posizione per numeri assoluti e in 7ª posizione in rapporto alla popolazione. La letalità interessa prevalentemente una popolazione di ultra 70 anni (età mediana 75 anni) con co-morbidità ma questo non ci deve fare considerare il dato con rassegnata fatalità. Si è valutato infatti che il 95% dei decessi, in assenza di COVID-19, avrebbe avuto non più del 5% di probabilità di morire entro l’anno.

Il tenore di gravità e di letalità di COVID-19 provoca un enorme impatto sulle strutture sanitarie. La sottrazione di risorse in favore della COVID pregiudica l’assistenza per le “altre” malattie non COVID, che denunciano un’importante extramortalità.

Secondo dati congiuntamente forniti da ISTAT e ISS nell’arco del 2020 si è registrata un’extramortalità, rispetto alla media degli ultimi 3 anni, di circa 85.000 casi a fronte di 75.000 decessi per COVID-19.

■ AGGIORNAMENTO DELL’EPIDEMIA DA COVID-19 IN ITALIA AL 30 GIUGNO 2021

Dall’inizio dell’epidemia in Italia è stato raggiunto il *numero di casi totali* pari a oltre 4 milioni, esattamente 4.242.373, con un’*incidenza cumulativa per 100.000 abitanti* di 7.159 (e una *positività in rapporto ai tamponi effettuati* pari a 5,9%).

La Lombardia rappresenta da sola il 21,50% del totale, con 840.703 casi e un’*incidenza cumulativa per 100.000 abitanti* pari a 8.435 (questo indice relativo è superato peraltro da Valle d’Aosta, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Piemonte, provincia di Trento e, più nettamente, dalla provincia di Bolzano) (Tabella 9).

L’età mediana dei casi è di 46 anni, in lieve diminuzione rispetto a fine maggio. La distribuzione dei casi si mantiene costante e prevalente nelle classi di età fra 40-49 anni (16,1%) e fra 50-59 anni (17,3%). È in netto aumento nella fascia di età 0-18 anni (15,2%) e in diminuzione nelle fasce di età > 60 anni (25%). Per quanto riguarda il sesso, il 51,1% è femminile, mentre nella fase iniziale dell’epidemia prevaleva il sesso maschile.

Il *numero totale di decessi* è di oltre 120.000, esattamente 126.612 (con *indice di letalità* che si conferma pari al 3%: 2,5% per il sesso femminile e 3,5% per il sesso maschile). L’età mediana al decesso è di 75 anni, in netto decremento. Solo l’1% circa dei soggetti deceduti ha meno di 50 anni d’età. Il 95,4% dei decessi è distribuito nelle classi di età superiori a 60 anni. In particolare, le percentuali più elevate di letalità sono 25,2% fra 70-79 anni, 40,4% fra 80-89 e 19,4% > 90 anni, con scorrimento verso le fasce di età più avanzate nel sesso femminile (Tabella 10).

Figura 6 Confronto tra il numero casi di Covid-19 (per 100.000 ab) diagnosticati in Italia e per Regione nel periodo 14-27 giugno 2021 e 31 maggio-13 giugno 2021. (Fonte: Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 30 giugno 2021.)

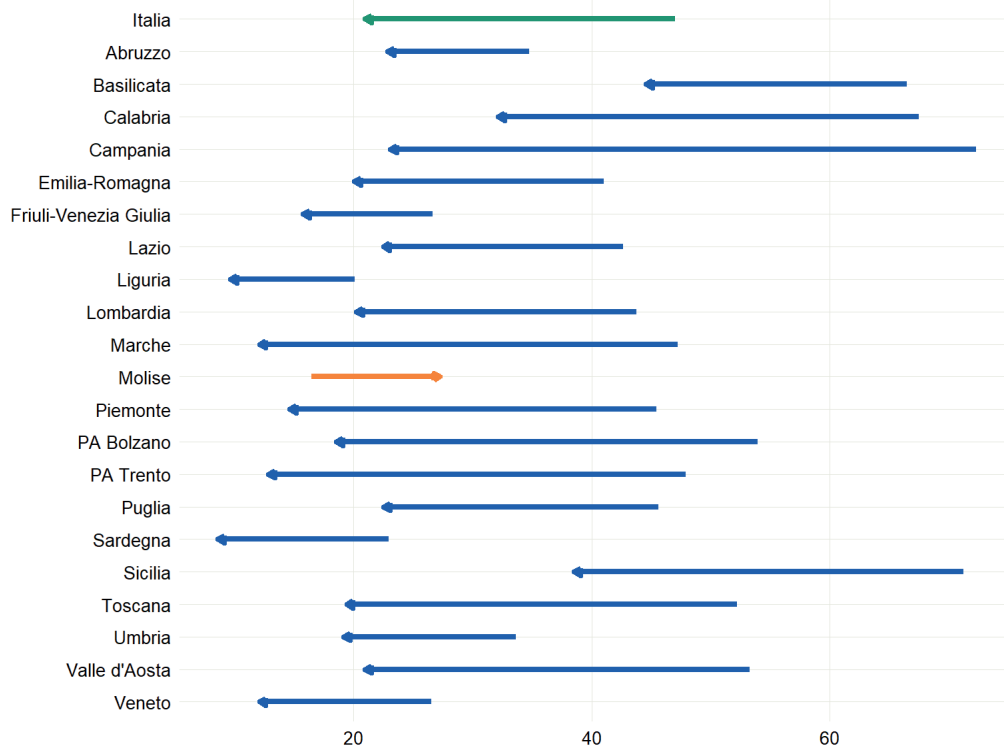


TABELLA 9 Numero assoluto e incidenza (per 100.000 ab) dei casi di COVID-19 diagnosticati in Italia per Regione/PA dall'inizio dell'epidemia (incidenza cumulativa)

Regione/PA	Numero di casi totale	Incidenza cumulativa (per 100.000 ab)
Abruzzo	74.826	5.821,88
Basilicata	26.539	4.846,61
Calabria	68.692	3.658,25
Campania	407.449	7.173,70
Emilia-Romagna	386.786	8.700,52
Friuli-Venezia Giulia	104.189	8.691,45
Lazio	354.381	6.194,61
Liguria	103.601	6.861,88
Lombardia	840.763	8.435,47
Marche	102.499	6.826,87
Molise	13.732	4.630,63
Piemonte	364.791	8.536,70
PA Bolzano	64.805	12.142,25
PA Trento	46.826	8.595,95
Puglia	253.355	6.451,73
Sardegna	57.240	3.581,47
Sicilia	232.735	4.807,70
Toscana	243.927	6.649,53
Umbria	57.337	6.628,46
Valle d'Aosta	11.629	9.386,17
Veneto	426.271	8.784,65
ITALIA	4.242.373	7.159,21

Fonte: Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 3 febbraio 2021.

TABELLA 10 Distribuzione dei casi (n = 4.201.394) e dei decessi (n = 124.395) per COVID-19 diagnosticati in Italia per fascia di età e sesso dall'inizio dell'epidemia

Classe di età (anni)	Casi totali				
	N. casi	% casi per classe di età	N. deceduti	% deceduti per classe di età	Letalità %
0-9	233.284	5,5	12	< 0,1	< 0,1
10-19	409.800	9,7	17	< 0,1	< 0,1
20-29	503.396	11,9	68	0,1	< 0,1
30-39	529.641	12,5	255	0,2	< 0,1
40-49	681.196	16,1	1.121	0,9	0,2
50-59	735.864	17,3	4.495	3,6	0,6
60-69	467.290	11,0	13.057	10,3	2,8
70-79	339.964	8,0	31.958	25,2	9,4
80-89	254.097	6,0	51.103	40,4	20,1
≥ 90	87.742	2,1	24.524	19,4	28,0
Età non nota	99	< 0,1	2	< 0,1	2,0
Totale	4.242.373	100	126.612	100	3,0

Fonte: Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 3 marzo 2021.

Per quanto concerne lo *stato clinico*, si registra un progressivo incremento di casi asintomatici e paucisintomatici e una marcata riduzione dei casi severi e critici, specialmente nelle fasce di età 0-19, 20-59 e 60-69.

Escludendo dal totale dei casi segnalati (4.242.373) i casi guariti (3.897.826) e i casi deceduti "per" Covid (126.612) e "con" Covid (1.302) e 3.826 casi persi al follow-up, sono disponibili per l'analisi l'88,5% dei casi confermati. Tra questi il 51,1% risultano asintomatici, il 16,9% paucisintomatici, il 21,9% con sintomi lievi, il 6,7% con sintomi severi, mentre il 3,4% presenta un quadro clinico critico.

Per valutare la collocazione assistenziale dei pazienti disponiamo dei dati del 76,1% del totale di casi confermati, che rappresentano gli

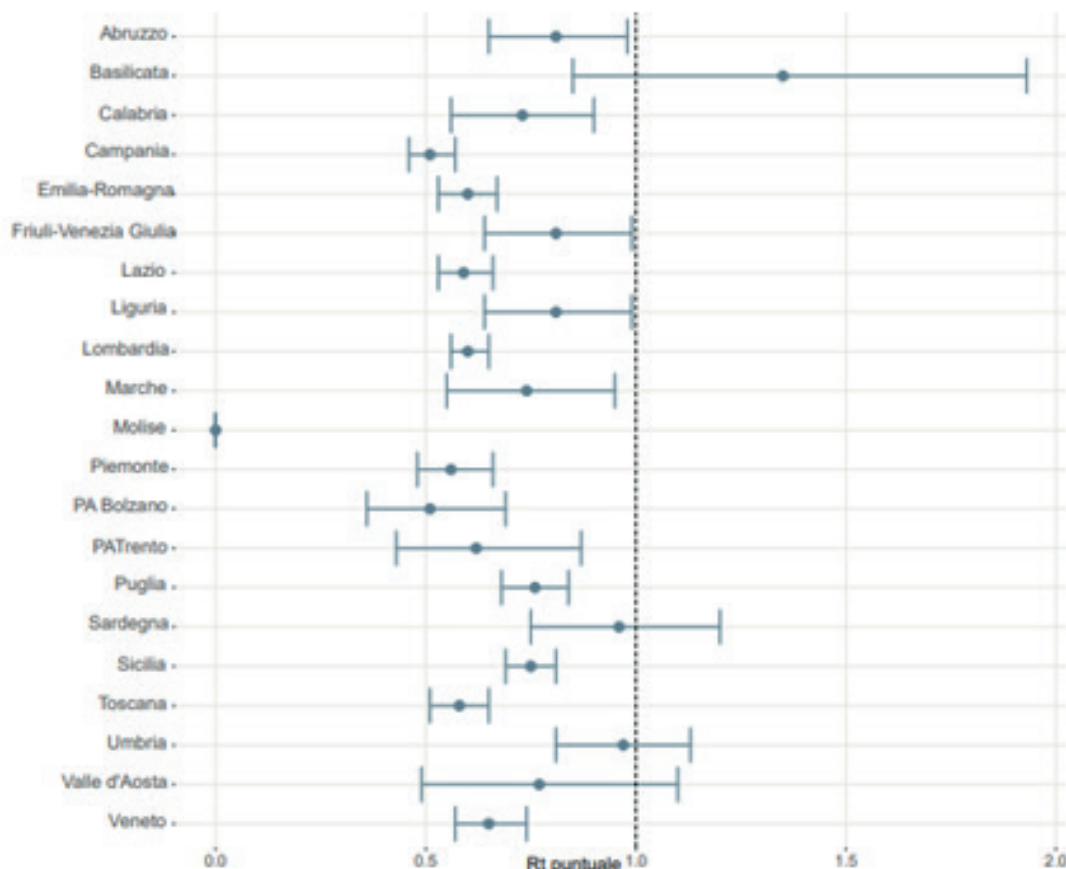


Figura 7 Stima dell'Rt puntuale per Regione/PA basata su inizio sintomi dal 9 giugno al 22 giugno, calcolata il 30/6/2021. Rt Italia 0.63. (Fonte: Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 30 giugno 2021.)

“attualmente positivi”: di questi il 95,4% sono in isolamento domiciliare e il 4,4% ospedalizzati: circa 5.000 in reparti Covid e meno di 1.000 mediamente in terapia intensiva.

Durante il periodo 14-27 giugno sono stati diagnosticati e segnalati 12.427 nuovi casi, con un'incidenza media per 100.000 abitanti a 14 giorni pari a 21,0, in fortissimo decremento rispetto ai corrispondenti periodi dei tre mesi precedenti (88, 280 e 309). In effetti, in tutte le Regioni (salvo il Molise) si è registrato un drastico decremento di nuovi casi diagnosticati rispetto ai tre mesi precedenti (Figura 6).

Il 51,4% dei nuovi casi sono di sesso maschile, l'età mediana è discesa a 35 anni da 39, 46 e 41 anni rispetto ai tre mesi precedenti. La distribuzione dei casi per classi di età è in incremento nella classe di età fra 19-50 anni (52% vs 46,6% del mese precedente) e invece in netta diminuzione nelle fasce di età > 50 anni (26,7% vs 30,6% del mese precedente). Il 78,3% dei casi sono di origine autoctona, il 2,4% importati dall'estero. Gli accertamenti diagnostici sono stati motivati nel 30% dei casi dalla presenza di sintomi e nel 33% da *contact tracing*; solo nel 22% da screening.

In questo periodo i nuovi decessi sono stati 22, in fortissimo decremento rispetto ai tre mesi precedenti, in cui erano stati registrati in numero di 99 in maggio, 502 in aprile e di 1.280 in marzo.

L'incidenza media dei casi settimanali per 100.000 abitanti nel periodo 14-27 giugno è stata pari a 8,6 (vs 36,2 di maggio, 127 di aprile e 233 di marzo) e pertanto si conferma nettamente al di sotto del limite (50 per 100.000) che permette il completo ripristino delle attività di tracciamento dei contatti e nel limite che comporta, se mantenuto per due settimane, per una Regione e/o province autonome, la definizione di “zona bianca” (Tabella 11).

L'indice Rt medio a 14 giorni calcolato sui casi sintomatici è pari a 0,63 (range 0,61-0,71), in diminuzione rispetto ai tre mesi precedenti (0,68 in maggio, 0,89 in aprile e 0,92 in marzo) con la sola regione Basilicata con Rt > 1 e incidenza media settimanale per 100.000 abitanti di 18,6% (Figura 7).

Il tasso di ospedalizzazione è fortemente diminuito, con età mediana al primo ricovero di 54 anni.

Il tasso di occupazione delle terapie intensive si colloca nettamente al di sotto della soglia critica (30%), in discesa da 3 mesi. Alla fine del mese di giugno ha raggiunto il numero medio di meno di 500 pazienti e l'età mediana all'ingresso in terapia intensiva è diminuita a 64,5 anni.

In definitiva, si è manifestato in giugno finalmente un fortissimo decremento dell'incidenza dei nuovi casi, specie nelle fasce di età > 50 anni, così come del numero dei nuovi decessi. Si è registrata in particolare una netta discesa dell'incidenza media dei casi settimanali per 100.000 abitanti e dell'indice Rt medio sintomatico a 14 giorni il che ha comportato un corrispondente aumento della classificazione delle Regioni in zona “gialla” e della più parte in zona “bianca”. Il tasso di positività è nel mese di giugno pari o anche inferiore a 1. Si è alleggerito l'impatto sulle strutture territoriali con ripristino delle possibilità di tracciamento. L'impatto sui reparti Covid e sulle terapie intensive è decisamente alleviato portandosi nettamente al di sotto delle soglie critiche di 40% e 30%.

Ripercorrendo brevemente la storia degli ultimi sei mesi, si osserva che la curva epidemiologica si è stabilizzata in gennaio con circa 5.000 casi giornalieri, riflettendo l'impatto positivo delle misure di mitigazione attuate nel periodo natalizio, ma in febbraio ha mostrato una risalita e si è verificato in marzo un rapido aumento fino a 30.000 casi giornalieri, verosimilmente dovuta alla diffusione della “variante inglese” (dal 31 maggio 2021 ridenominata “variante alfa”) progressivamente divenuta dominante. Si osserva peraltro una evidente concordanza con il numero dei tamponi diagnostici effettuati (Figura 8).

Appare al limite improprio per questa impennata di casi di febbraio-marzo 2021 parlare di “terza ondata” poiché, a differenza della “prima ondata” di marzo-aprile 2020, che esaurendosi aveva praticamente azzerato i casi incidenti, la “seconda ondata” non è mai scesa al disotto dei 5.000 casi giornalieri e le misure di mitigazione attuate hanno potuto solo “stabilizzare” la situazione, che è prontamente riesplora quando tali misure sono state allentate. A questo punto il ripristino di lockdown, sia pure parziali, dalla seconda metà di marzo e protratta fino a metà giugno, e soprattutto l'attuazione a pieno regime della campagna di

Figura 8 Casi di COVID-19 diagnosticati in Italia per data prelievo/diagnosi (n = 4.239.736) e numero di tamponi effettuati. (Fonte: Istituto Superiore di Sanità. *Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 30 giugno 2021.*)

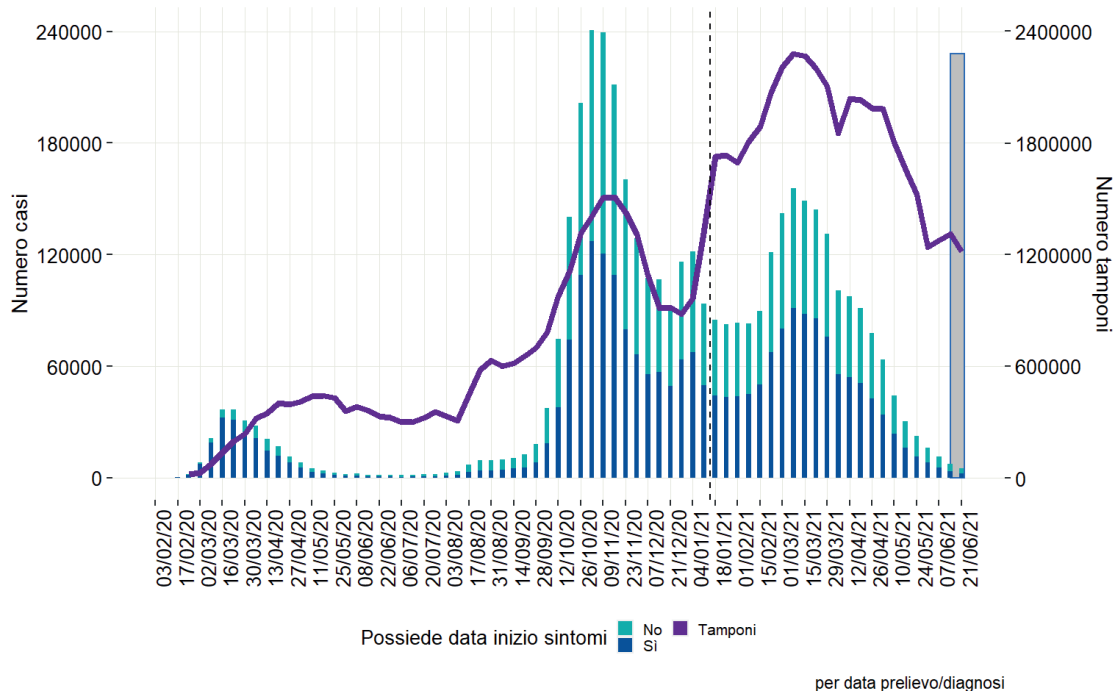


TABELLA 11 Numero assoluto e incidenza (per 100.000 ab) dei casi di COVID-19 diagnosticati in Italia per Regione/PA nei periodi 21/6-27/6 e 14/6-27/64

Regione/PA	N. casi tra il 21/6-27/6	Incidenza 7 gg (per 100.000 ab)	N. casi tra il 14/6-27/6	Incidenza 14 gg (per 100.000 ab)
Abruzzo	146	11,36	294	22,87
Basilicata	102	18,63	244	44,56
Calabria	209	11,13	604	32,17
Campania	560	9,86	1.311	23,08
Emilia-Romagna	379	8,53	893	20,09
Friuli-Venezia Giulia	86	7,17	189	15,77
Lazio	557	9,74	1.288	22,51
Liguria	50	3,31	146	9,67
Lombardia	835	8,38	2.018	20,25
Marche	70	4,66	182	12,12
Molise	35	11,80	81	27,31
Piemonte	217	5,08	627	14,67
PA Bolzano	39	7,31	99	18,55
PA Trento	26	4,77	70	12,85
Puglia	327	8,33	886	22,56
Sardegna	77	4,82	138	8,63
Sicilia	744	15,37	1.864	38,51
Toscana	285	7,77	713	19,44
Umbria	62	7,17	166	19,19
Valle d'Aosta	11	8,88	26	20,99
Veneto	256	5,28	588	12,12
ITALIA	5.073	8,56	12.427	20,97

Fonte: Istituto Superiore di Sanità. *Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 3 febbraio 2021.*

vaccinazione, sembra avere potuto avere ragione di una epidemia, che peraltro è tuttora decisamente attiva.

Anche l'andamento della curva dei *nuovi morti* è in progressivo declino da circa 100-200 al giorno nel mese di maggio e a 10-30 nel mese di giugno.

In conclusione, oggi il quadro epidemiologico induce a un pur cauto ottimismo. Il decremento dei nuovi casi e dei nuovi morti ora, all'esaurirsi della "terza ondata", è netto: fra 500 e 1000 casi e fra 20 e 30 morti al giorno configurano una situazione decisamente più rosea che al termine della "seconda ondata". È vero che la situazione riproduce quella che avevamo riscontrato alla fine della "prima ondata". Si ricorderà che allora il ritorno nell'estate a condizioni di "vita normale" aveva acceso l'impennata di casi della "seconda ondata" spinta dall'avvento della variante "inglese" o "alfa". Ma oggi, a differenza di allora, abbiamo i vaccini che, fortunatamente, sono così efficaci da avere ragione anche dell'avvento di varianti più trasmissibili, in particolare della variante "indiana" o "delta".

La vera preoccupazione oggi è l'elevata percentuale di persone non vaccinate, in particolare la quota di "esitanti" nella fascia di età > 60 anni e di "famiglie esitanti" a vaccinare ragazzi e adolescenti, fra 12 e 18 anni, prima dell'inizio dell'anno scolastico.

Note

1. Il dato sulla popolazione italiana è stato aggiornato, sulla base della revisione post-censimento dell'ISTAT, da 60.244.639 a 59.641.488
2. Dal 15 gennaio la definizione di caso è stata revisionata includendo anche le diagnosi stabilite solo sulla base dei test antigenici rapidi

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

Michelozzi P, de' Donato F et al. Mortality impacts of the coronavirus disease (COVID-19) outbreak by sex and age: rapid mortality surveillance system, Italy, 1 February to 18 April 2020. *Eurosurveillance*. 2020; 25(19):2000620.
 d'Arminio Monforte A, Tavelli A et al. The importance of patients' case-mix for the correct interpretation of the hospital fatality rate in COVID-19 disease. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 100: 67-74
 Signorelli C, Odone A et al. COVID-19 mortality rate in nine high-income metropolitan regions. *Acta Biomed*. 2020; vol 91, supplement 9: 7-18.

4 IMMUNITÀ E PATOGENESI

Roberto Cauda

■ IMMUNITÀ

Per comprendere appieno le caratteristiche patogenetiche dell'infezione da SARS-CoV-2 è importante analizzare preliminarmente la tipologia della risposta immunitaria, sia umorale sia cellulare, che l'organismo produce nei confronti di questo virus (Figura 9).

Risposta umorale

In risposta al virus SARS-CoV-2 l'organismo produce anticorpi diretti verso le glicoproteine di superficie e in particolare verso lo *Spike* e il nucleocapside. Questi anticorpi hanno la capacità di impedire l'entrata del virus nelle cellule attraverso il recettore ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*). In particolare, nell'ambito della glicoproteina *spike* si identificano due subunità. La subunità S1 presenta il *domain* legante il recettore (RBD), che interagisce con il recettore ACE2 e rappresenta anche il principale bersaglio degli anticorpi neutralizzanti, la cui presenza è stata identificata nel plasma dei soggetti che hanno superato la malattia e che sono stati anche impiegati per la terapia di soggetti con forme cliniche gravi di COVID-19. Esiste una buona correlazione fra

titolo di anticorpi neutralizzanti diretti contro lo *Spike*, il nucleocapside e il recettore RBD, e il grado di protezione nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2. Per questo motivo, gli anticorpi diretti contro questi componenti vengono considerati protettivi anche quando vengano prodotti a seguito della somministrazione di un vaccino. Studi di *challenge* virale condotti nell'animale sperimentale, il macaco, hanno dimostrato che la presenza di anticorpi neutralizzanti conferisce a questi animali la protezione nei confronti di SARS-CoV-2.

Diversi studi hanno mostrato che i pazienti affetti da COVID-19 presentano, in fase di convalescenza, anticorpi specifici contro SARS-CoV-2 di classe IgM, IgG, IgA, con diversa cinetica di comparsa/scomparsa. Gli anticorpi di classe IgA sono i primi a comparire nel corso della prima settimana e raggiungono il picco attorno alla terza settimana. Gli anticorpi di classe IgM compaiono poco dopo, in 10^a-12^a giornata di malattia, e tendono a scomparire dopo circa 20 giorni. Per quanto attiene agli anticorpi specifici anti-SARS-CoV-2 di classe IgG, una serie di studi ha indicato che la risposta anticorpale protettiva appartenente a questa classe nei confronti di *Spike* cresce nelle prime 3 settimane e tende a diminuire dopo l'ottava settimana. È stato inoltre segnalato che la diminuzione di titolo degli anticorpi di classe IgG avviene più rapidamente in quei soggetti che hanno sofferto di forme più lievi di malattia COVID-19 o che sono stati asintomatici, rispetto a chi ha sofferto di forme cliniche più gravi. La reale durata nel tempo degli anticorpi di

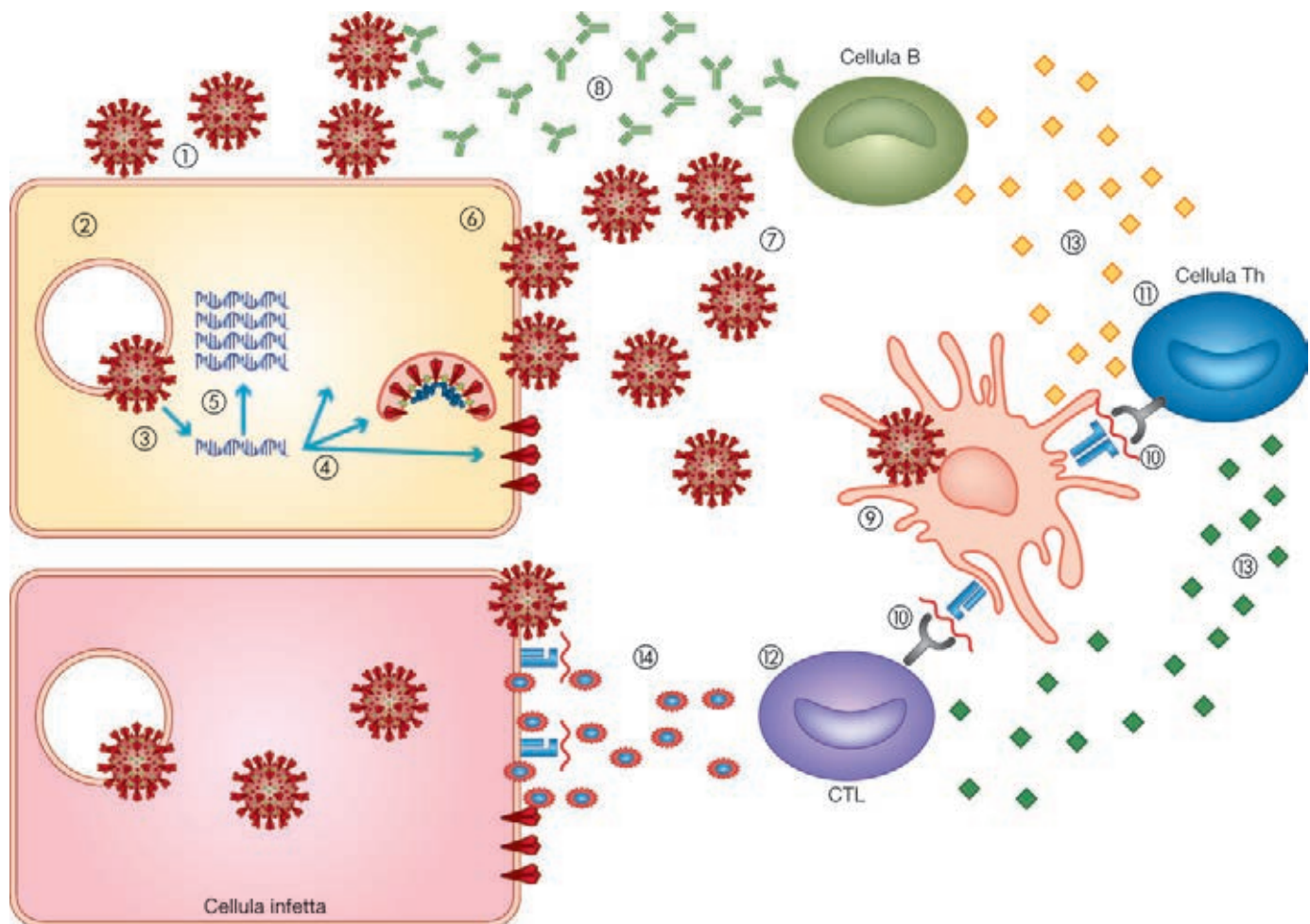


Figura 9 Principali passaggi del ciclo vitale virale e dello sviluppo della risposta immunitaria. (1) Adesione del virione di SARS-CoV-2 alla superficie cellulare tramite il recettore cellulare ACE2. (2) Ingresso nella cellula. Le proteine virali possono essere riconosciute dai recettori dell'immunità innata (per es. TLR3, TL4 e TL7), portando al rilascio dei pattern molecolari associati al pericolo, all'attivazione della risposta immunitaria e dei pathway antivirali dell'immunità innata. (3) Fusione della membrana e rilascio dell'RNA all'interno della cellula. (4) Traduzione dell'RNA per produrre le proteine virali. (5) L'RNA viene copiato e unito alle proteine del nucleocapside. (6) Assemblamento dei virioni figli. (7) Riconoscimento della glicoproteina *spike* e della proteina del nucleocapside (proteine strutturali) dal recettore del linfocita B. (8) Il linfocita B produce anticorpi leganti la glicoproteina *spike* e anticorpi neutralizzanti rivolti contro la regione RBD della glicoproteina *spike*. (9) Captazione del virus da parte della APC. (10) Presentazione degli antigeni ai linfociti T, inclusi gli epitopi delle proteine strutturali e non. (11) Attivazione dei linfociti Th. Attivazione dei CTL. (13) Il linfocita Th produce citochine (principalmente IFN- γ , IL-2 e TNF- α). (14) Riconoscimento e *killing* delle cellule infettate da parte dei CTL. (Modificata da Poland G.A. et al., SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates, *Lancet*, 396(10262):1595-1606, 14 novembre 2020.)

classe IgG non è stata ancora definita in maniera precisa, così come va ulteriormente studiato il rapporto che esiste tra anticorpi di classe IgG e la persistenza di protezione a lungo termine dalla malattia. Una serie di studi condotti in soggetti guariti ha indicato che il titolo anticorpale tende progressivamente a diminuire nel tempo pur persistendo anche a distanza dall'evento acuto della malattia.

Resta altresì ancora da comprendere appieno se, e in che misura, altri fattori possano interferire con la risposta immunitaria umorale (e anche cellulare) nei confronti di SARS-CoV-2. Questi fattori sono rappresentati da età, sesso, etnia e profilo genetico dell'individuo. In particolare, per quanto riguarda l'età e il sesso, la risposta anticorpale sembra essere migliore nelle persone più anziane, specie se di sesso femminile, rispetto alle persone più giovani e di sesso maschile.

Per quanto riguarda la percentuale di positività anticorpale specifica necessaria per il raggiungimento di un'efficace immunità "di gregge" nella popolazione generale, questa si stima essere, disponendo di vaccini altamente efficaci, oltre l'80%, superiore a quell'iniziale stimata al 70%, in relazione alla circolazione di nuove varianti. Questo dato presenta grande rilevanza ai fini della "copertura vaccinale" e pertanto deve rappresentare l'obiettivo da raggiungere con la vaccinazione nella popolazione generale. Del resto, trattandosi di un virus di nuova comparsa non esiste nella popolazione una preesistente immunità nei suoi confronti, se si esclude la possibilità (teorica) di un certo grado di cross-reattività per la presenza di epitopi comuni tra SARS-CoV-2 e altri coronavirus responsabili di forme cliniche diverse da COVID-19. Le conoscenze attualmente disponibili non consentono però di stabilire se la presenza di anticorpi che presentano questa cross-reattività sia o meno in grado di fornire una qualche protezione nei confronti di SARS-CoV-2.

Immunità cellulare

I dati finora acquisiti sull'immunità cellulare specifica in corso di infezione da SARS-CoV-2 non sono univoci. Alcuni studi (ma non tutti) indicano l'esistenza di una correlazione lineare tra incremento di cellule T specifiche verso SARS-CoV-2 e la gravità clinica di COVID-19. Esistono anche segnalazioni di forme più gravi di malattia legate alla riduzione dei linfociti T CD4⁺ e T CD8⁺ circolanti. La frequenza di cellule T specifiche nei confronti della glicoproteina *spike* correla con la presenza degli anticorpi neutralizzanti, il che suggerisce una variabile risposta T cellulare tra i diversi soggetti che presentano forme cliniche di malattia più o meno gravi. Uno studio sulla risposta cellulare ai peptidi di *Spike* di SARS-CoV-2 ha permesso di documentare che 15 di 18 pazienti affetti da COVID-19 e 24 di 68 soggetti sani rispondevano alla glicoproteina *spike*. Anche se è prematuro attribuire un qualche significato a questo tipo di risposta, è comunque possibile che questa risposta osservata nei soggetti sani derivi dall'esistenza di pregressi contatti avvenuti con coronavirus, diversi da SARS-CoV-2, che però presentano epitopi T-associati comuni con questo.

La risposta T cellulare CD4⁺ è prevalentemente di tipo helper 1 (T_H1) con produzione di interferone γ (IFN- γ) ed è diretta verso la glicoproteina *spike*, la proteina di membrana e le proteine non strutturali (nsp3, nsp4, ORF8). Le cellule T CD8⁺ specifiche producono IFN- γ e fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor α* , TNF- α) e sono dirette verso componenti sia strutturali che non strutturali del virus, vale a dire: glicoproteina dello *Spike*, proteina di membrana, nsp6, Nucleocapside, ORF8 e ORF3. Di rilievo è che in uno studio le cellule del 36% di donatori sani non esposti a SARS-CoV-2 reagivano verso peptidi virali e che, secondo un altro studio, vi era una risposta cellulare CD4⁺ e CD8⁺ sia nei pazienti sia nei controlli sani verso tutte le proteine virali (salvo ORF1, non testata). In quest'ultimo studio, è risultato che la risposta T cellulare è stata più elevata nei soggetti che avevano sofferto di forme cliniche più gravi rispetto a forme meno gravi.

Nei pazienti con COVID-19 la risposta T citotossica virus-specifica è prevalente nella prima fase di malattia, mentre in convalescenza la risposta è per lo più *memory* e polifunzionale con espressione di IFN- γ , TNF- α , IL-2. Molto interessante, anche ai fini dell'immunità specifica, è il fatto che in uno studio la risposta cellulare era evidente anche in assenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2.

Si può ipotizzare che per raggiungere un'ottimale protezione nei confronti di COVID-19 sia necessario che si stabilisca un corretto bilanciamento tra risposta T cellulare di tipo T_H1 ed elevato titolo degli anticorpi neutralizzanti. In questa prospettiva, meno chiaro risulta il ruolo dei linfociti CD8⁺, anche se alcuni dati sperimentali indicherebbero che la risposta legata a queste cellule è probabilmente più evidente nelle forme meno gravi di malattia e che questa componente linfocitaria potrebbe andare incontro al fenomeno dell'esaurimento delle cellule T. In un ampio studio che ha caratterizzato risposte T antigene-specifiche in soggetti convalescenti, solo quelle contro peptidi della proteina *spike* e della nucleoproteina sono risultate essere associate alla protezione.

Nei pazienti con forme gravi di malattia è stato descritto un aumento di cellule T helper follicolari (T_Hf), così come un aumento di cellule T_H17 nei polmoni, queste ultime responsabili dell'eccesso di infiammazione proprio in quella sede anatomica.

Esiste un difetto di produzione degli interferoni (IFN) di tipo I che è stato evidenziato studiando oltre 700 pazienti con forme gravi di COVID-19. Questa ridotta produzione è associata nel 3-4% di forme gravi a mutazioni genetiche specifiche che diminuiscono la produzione di IFN di tipo I e nel 10-11% dei casi alla presenza di autoanticorpi. Per questo motivo si osserva una qualche alterazione di IFN di tipo I nel 15% di forme gravi di COVID-19, il che ha indotto l'impiego di IFN per il trattamento di forme gravi di COVID-19, anche se i risultati al momento non sono stati conclusivi.

Diversi studi, apparsi recentemente in letteratura, indicano la persistenza di un'efficace risposta cellulare di tipo B nei confronti del virus anche a distanza di diversi mesi dalla malattia, sia lieve che grave, pur in presenza di un titolo anticorpale basso.

Per quanto riguarda la percentuale di protezione necessaria per il raggiungimento di un'efficace immunità "di gregge" nella popolazione generale, questa si stima essere, disponendo di vaccini altamente efficaci, > 80% e questo per la circolazione di nuove varianti.

■ PATOGENESI

In maniera preliminare si ricorda che, del tutto recentemente, sono state mappate porzioni del genoma umano che risultano associate a forme gravi di COVID-19 che possono essere in qualche modo correlate alla risposta immunitaria e che determinano l'evoluzione della malattia.

Questo importante risultato è stato ottenuto attraverso un global network che ha prodotto 3 meta-analisi in cui sono stati analizzati oltre 49 000 pazienti, derivati da 46 studi condotti in 19 Paesi diversi. In particolare, sono stati evidenziati 13 loci genetici associati a forme gravi di COVID-19. Interessante notare che alcuni di questi loci erano già noti per essere associati a patologie infiammatorie e autoimmunità. Da questo studio è emerso anche, attraverso le analisi di randomizzazione Mendelliana, un ruolo causale per il fumo e per la corporatura (*body mass index*, BMI), ma non con il diabete di tipo II nel favorire le forme gravi di COVID-19.

Questo studio quindi, in ultima analisi, sottolinea che, nell'ambito della patogenesi, un ruolo rilevante possono avere gli aspetti genetici nell'influenzare o meno l'evoluzione verso forme gravi.

Dopo aver brevemente descritto quali sono le evidenze sperimentali relative all'immunità umorale e cellulare nei confronti di SARS-CoV-2, è importante ricordare che, da un punto di vista patogenetico, la storia naturale di COVID-19 si distingue in due fasi – una iniziale, viremica, e una successiva, infiammatoria – e che il sistema immunitario svolge un ruolo rilevante in entrambe queste fasi (Figura 10).

Il SARS-CoV-2 (come SARS-CoV-1) presenta un tropismo per le cellule di molti organi e apparati, in particolare per quelle polmonari, che esprimono il recettore ACE2 (Figura 11).

Una volta penetrato nell'organismo, SARS-CoV-2 si lega agli pneumociti di tipo 2 a livello degli alveoli e interferisce con la produzione di surfattante, cui segue il collasso degli alveoli. L'ingresso nelle cellule avviene attraverso l'adesione tra il virus e il recettore ACE2 degli alveoli. All'interno delle cellule si ha la produzione di nuovi virioni che vengono rilasciati attraverso un meccanismo di esocitosi che si associa

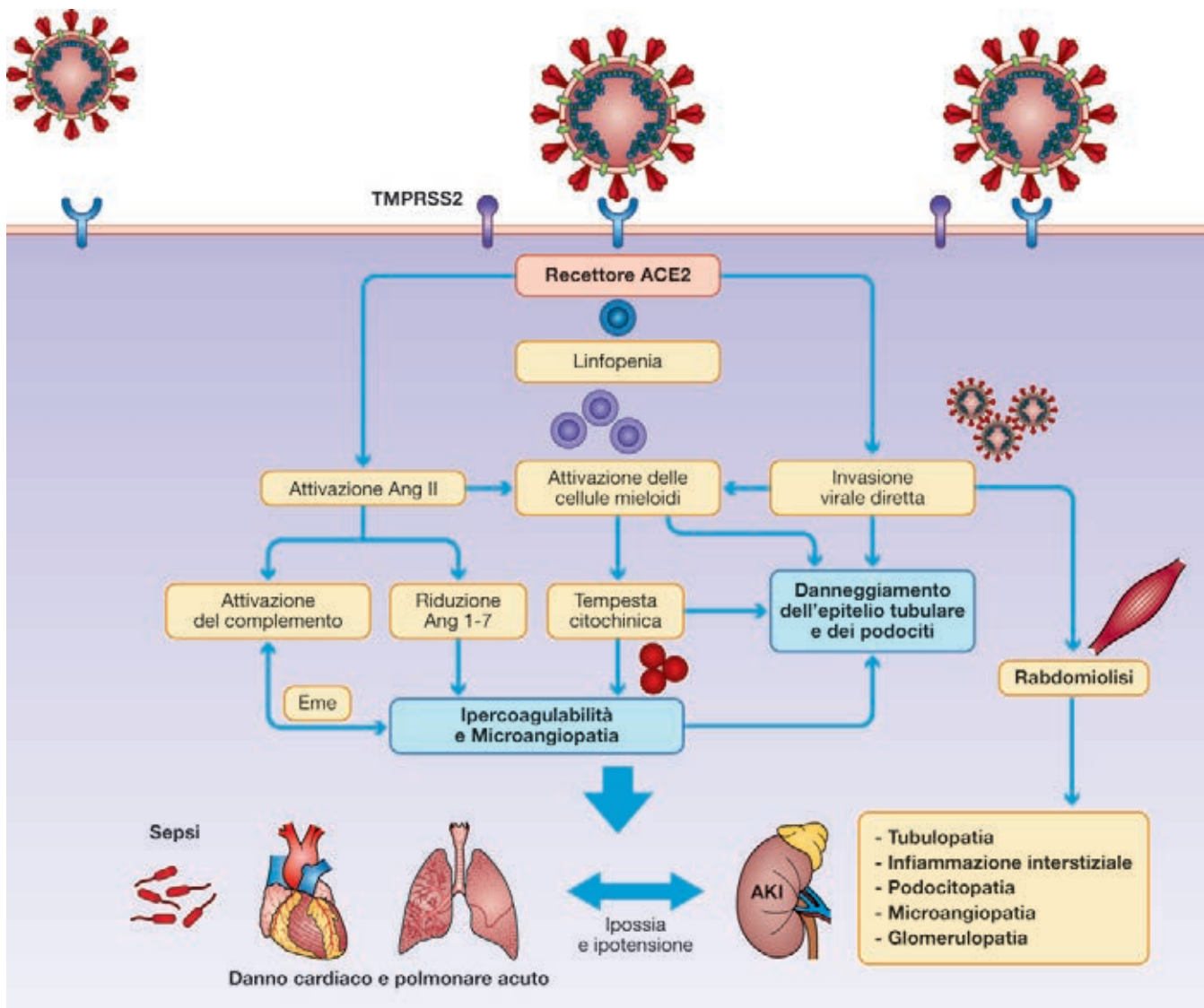


Figura 10 Storia naturale di COVID-19: dall'ingresso nella cellula al danno d'organo.

al danno cellulare e al rilascio di interferone e interleuchina 6. I macrofagi alveolari in presenza del danno cellulare producono, a loro volta, citochine, IL-6, IL-8, TNF- α . Questo processo infiammatorio stimola le fibre nervose con successivo riflesso della tosse.

Essendo il polmone il principale organo bersaglio di SARS-CoV-2, la presenza di particelle virali che si replicano a livello delle cellule di questo organo causa un diffuso danno alveolare che nelle forme piú gravi determina insufficienza respiratoria grave (ARDS). Il danno cellulare e il conseguente danno parenchimale, indotto dalla replicazione virale, determinano il rilascio di citochine come IL-8, TNF, IL-6, che attivano il sistema immunitario con successiva invasione di neutrofili e macrofagi nella sede dell'infiammazione. In particolare, i neutrofili determinano a loro volta un danno cellulare che è responsabile del passaggio di liquidi e dell'edema a livello alveolare. L'iperinfiammazione sistemica rappresenta quindi un importante elemento che induce l'incremento di citochine proinfiammatorie (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF- α) e l'afflusso di linfociti e neutrofili con l'effetto di aggravare l'insufficienza respiratoria fino a determinare l'ARDS. La ridotta produzione di surfattante determina a sua volta un ulteriore collasso degli alveoli e peggiora l'ipossia (Figura 12).

Gli alti livelli di citochine infiammatorie attivano una risposta di tipo T_H1 a cui si associa (contrariamente a quanto a suo tempo segnalato per SARS-CoV-1) un alto livello di citochine secrete da cellule di tipo T_H2 (come IL-4 e IL-10) con effetto inibitorio, tuttavia insufficiente a re-

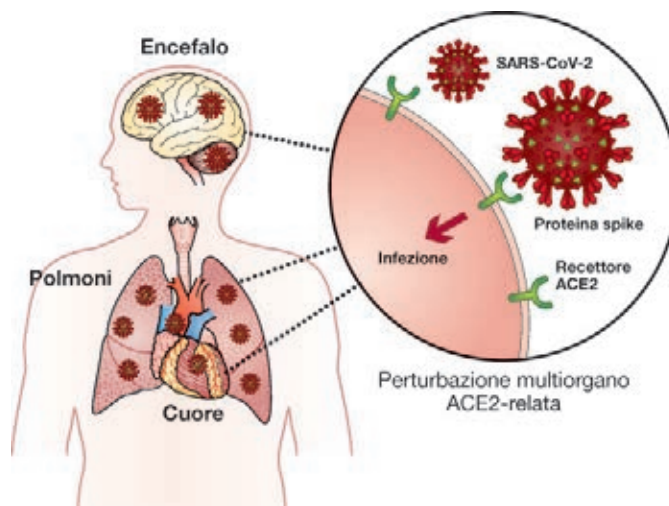


Figura 11 Tropismo del virus SARS-CoV-2, mediato dal recettore ACE2, per i principali organi bersaglio. (Modificata da Y.J. Park et al., *Fighting the War Against COVID-19 via Cell-Based Regenerative Medicine: Lessons Learned from 1918 Spanish Flu and Other Previous Pandemics*, *Stem Cell Rev and Rep*, 2020.)

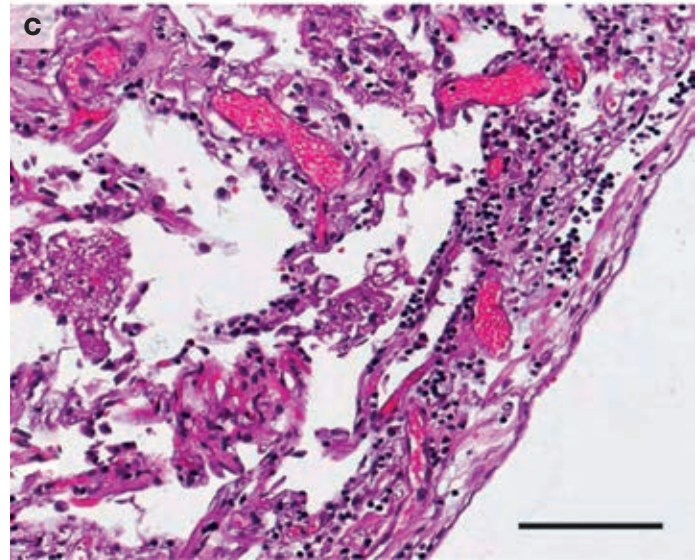
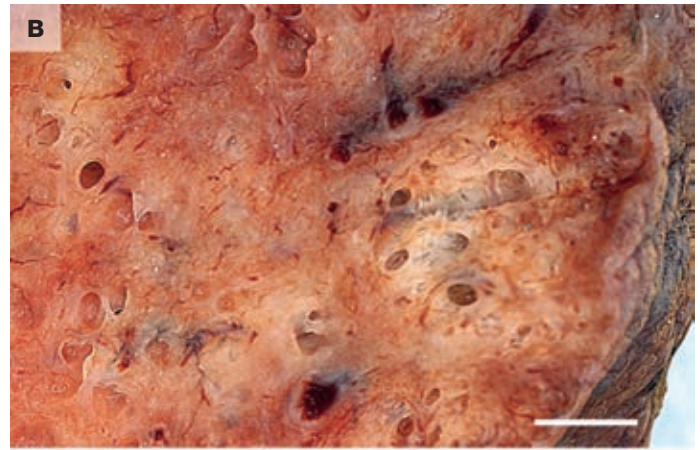
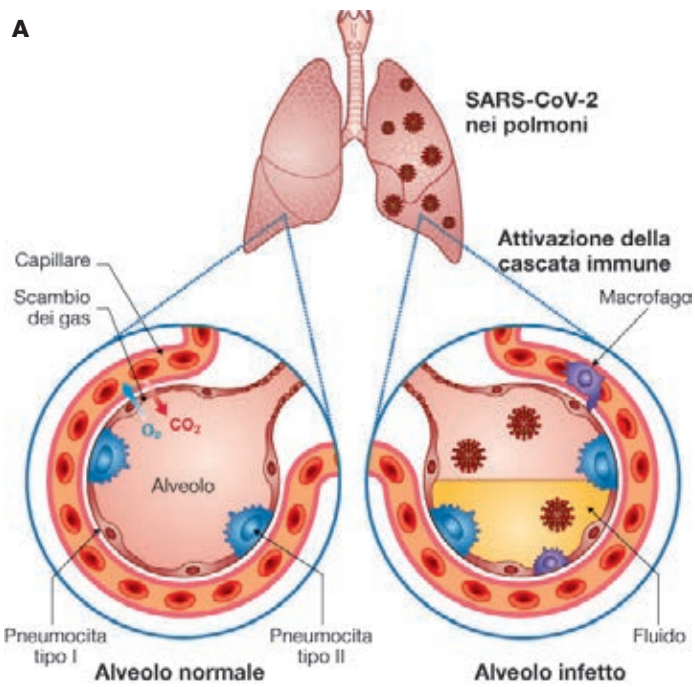


Figura 12 A. Patogenesi del danno alveolare da virus SARS-CoV-2. B-C. Trombosi e angiogenesi con note di endotelite a livello dei vasi polmonari da reperto autoptico di un paziente con malattia COVID-19. (A: modificata da Y.J. Park et al., *Fighting the War Against COVID-19 via Cell-Based Regenerative Medicine: Lessons Learned from 1918 Spanish Flu and Other Previous Pandemics, Stem Cell Rev and Rep*, 2020; B e C: da M. Ackermann et al., *Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19, N Engl J Med*, 383:120-128, 2020.)

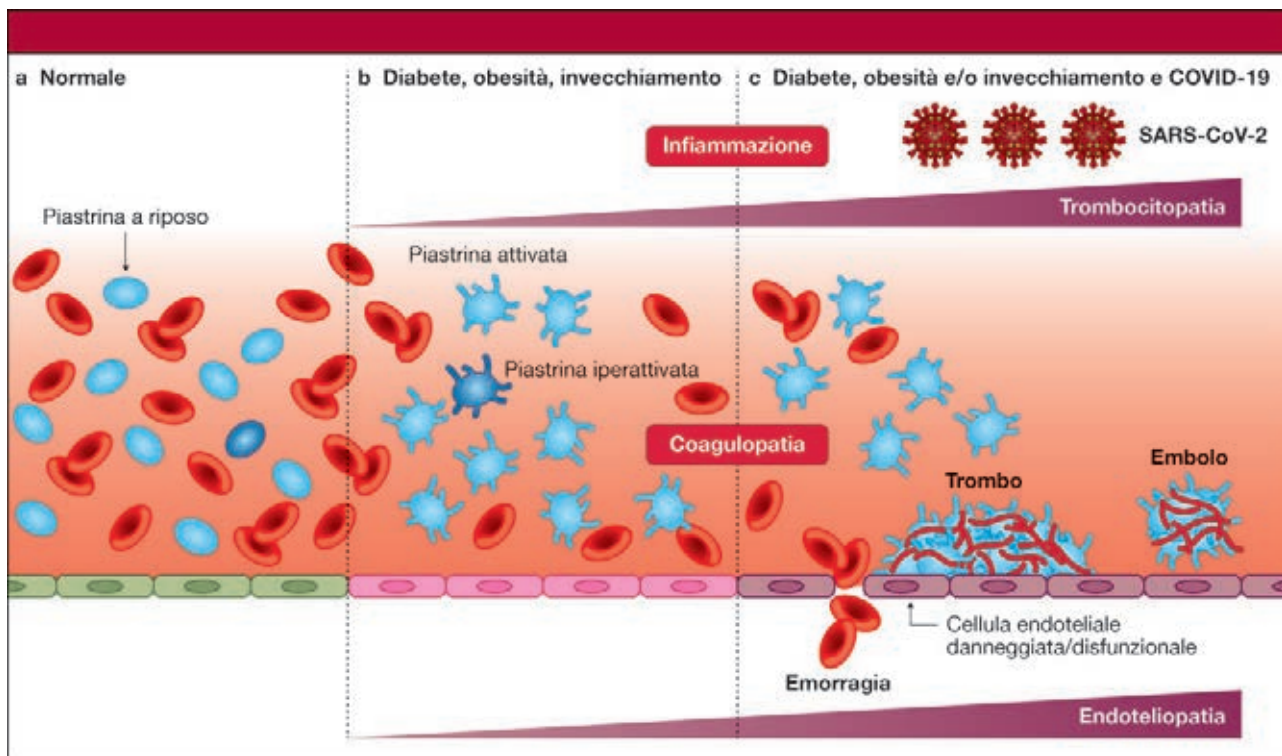


Figura 13 Attivazione dei processi di coagulazione in corso di COVID-19.

golare la risposta infiammatoria. È rilevante notare che mentre in altre situazioni morbose questa risposta infiammatoria si rivela utile per superare l'infezione, in corso di COVID-19 è la stessa esuberante risposta a causare un aggravamento della condizione clinica sino a determinare il decesso del paziente.

In aggiunta a quanto sopra descritto, la risposta infiammatoria esuberante determina anche l'attivazione dei processi di coagulazione attraverso i seguenti meccanismi: downregulation di antitrombina III e di altri meccanismi di tipo anticoagulante, produzione di fattore tissutale che media la generazione di trombina, blocco della fibrinolisi. Del resto, la trombina amplifica la risposta infiammatoria inducendo IL-6 e IL-8 nelle cellule endoteliali, che vanno così incontro a un ulteriore danno. Queste alterazioni della coagulazione sono responsabili dell'insorgenza nei pazienti COVID-19 della coagulazione intravascolare disseminata (CID) con formazione di coaguli e trombosi diffuse in tutto il corpo. Secondo quanto segnalato in letteratura, le alterazioni della coagulazione sono più frequentemente osservate nei pazienti COVID-19 che non sopravvivono, che presentano i segni della CID e che presentano elevati livelli di D-dimero e di prodotti di degradazione del fibrinogeno, e un elevato rapporto PT/PTT (Figura 13).

Questa esuberante risposta infiammatoria, con associata ipercoagulabilità e fibrinolisi, indotta dal virus determina, nelle forme più gravi di malattia, un conseguente alto rischio di eventi trombotici, per cui si rende necessario nel corso della fase infiammatoria di COVID-19 impiegare in terapia farmaci antinfiammatori come steroidi e inibitori delle citochine e farmaci ad azione antitromboembolica come eparina a basso peso molecolare (vedi Sezione 7, "Trattamento"). L'impiego di questi farmaci somministrati al momento giusto ha consentito di migliorare la prognosi e di ridurre il rischio di morte nelle forme più gravi di malattia.

Per quanto attiene alla terapia con eparina a basso peso molecolare, una segnalazione indica che questo farmaco è in grado di interferire con l'ingresso del virus nella cellula polmonare, competendo con l'eparan-solfato presente sulla cellula stessa e che agisce da corecettore con ACE2. Questo è stato dimostrato in vitro e potrebbe costituire un'ulteriore benefica azione svolta dall'eparina in aggiunta a quella anticoagulativa.

Oltre al coinvolgimento polmonare vi è un importante danno cardiaco causato da SARS-CoV-2, che è in grado di invadere direttamente il tessuto miocardico e di scatenare una risposta immunitaria di tipo infiammatorio con conseguente miocardite. Vi è anche un ridotto

apporto di ossigeno a livello periferico come conseguenza del danno polmonare a livello degli scambi aria/sangue. Il coinvolgimento a carico dei vasi presenti a livello del miocardio (comprese le arterie coronarie) può a sua volta rendersi responsabile di un danno ischemico cardiaco. Questo è testimoniato dal rialzo della troponina sierica, dalle alterazioni dell'imaging alla risonanza magnetica nucleare cardiaca e dalle alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche. Uno studio recente condotto negli Stati Uniti e in Italia ha indicato che vi è un rialzo della troponina nel 62,3% dei pazienti e che 190 soggetti su 350 presentavano alterazioni elettrocardiografiche. La mortalità in questa casistica era maggiore (18,6%) in quei soggetti nei quali la troponina era elevata rispetto a quelli che avevano livelli normali di questo enzima (5,2%). Se a questa alterazione si associava anche il deficit di contrattilità, documentato all'ecocardiogramma, la mortalità cresceva a 31,7%. Elementi peggiorativi della prognosi risultavano essere l'obesità, l'ipertensione arteriosa, il diabete e le malattie metaboliche.

In corso di COVID-19 può verificarsi anche un danno renale per una serie di fattori: alterazioni emodinamiche che portano a riduzione del filtrato glomerulare, ipossiemia periferica, ipercapnia con effetto sulla funzionalità renale, danno renale diretto da parte di SARS-CoV-2; è anche possibile, ma raro, un danno renale da rhabdomiolisi.

Il rialzo delle transaminasi testimonia il coinvolgimento epatico legato a SARS-CoV-2; l'entità del rialzo delle transaminasi è stato correlato a una prognosi più grave di COVID-19.

Si può quindi concludere che la genesi del danno non solo a livello polmonare ma anche in altri distretti è in parte ascrivibile a un'estesa replicazione e diffusione organica del virus, che non è contrastato dai meccanismi di difesa dell'organismo, e in parte all'infiammazione immunomediata.

L'esteso coinvolgimento multiorgano che si osserva soprattutto in corso di forme gravi di COVID-19 indica il carattere sistemico di questa malattia e sottolinea la necessità di un approccio di tipo generale sia per la diagnosi che per la terapia.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

Poland GA et al. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet*. 2020 Nov 14; 396 (10262):1595-1606 (è presente un'ampia bibliografia sull'argomento).

5 MANIFESTAZIONI CLINICHE

Roberto Cauda

L'infezione da SARS-CoV-2 si caratterizza per una complessità di meccanismi fisiopatogenetici a cui corrispondono manifestazioni cliniche multiple, alla base delle quali la risposta immunitaria dei soggetti colpiti gioca un ruolo rilevante.

Bisogna aver ben presente che le conoscenze sugli aspetti clinici di COVID-19 sono state progressivamente acquisite a far corso dal mese di dicembre 2019 (momento di comparsa di questa nuova malattia) e si sono meglio definite nei mesi successivi attraverso le numerose pubblicazioni prodotte su questo argomento. È ormai acquisito che si possono identificare, nell'ambito delle manifestazioni cliniche di questa infezione, vari stadi che presentano caratteristiche diverse: infezione asintomatica o pre-sintomatica, forme sintomatiche di variabile gravità ed espressività clinica, vale a dire malattia lieve, moderata, severa e critica.

Inoltre è importante ricordare che secondo la definizione dell'OMS esistono "casi confermati", cioè con positività per infezione da SARS-CoV-2 (indipendentemente dalla presenza di segni e sintomi clinici), e casi "probabili" di malattia, cioè con criteri clinici compatibili con COVID-19 e con avvenuto contatto, probabile o confermato, con un caso certo.

Infine, prima di trattare nello specifico le caratteristiche cliniche di COVID-19, è bene preliminarmente ricordare che vi sono peculiari differenze tra questa e le altre due malattie da coronavirus che hanno avuto un grande impatto in patologia umana, SARS e MERS (Tabella 12).

■ FORME ASINTOMATICHE E SINTOMATICHE

L'infezione asintomatica è una caratteristica peculiare di COVID-19, infatti si stima che una percentuale variabile dal 30 al 40% dei soggetti colpiti da SARS-CoV-2 non manifesta sintomatologia clinica. Questa percentuale può essere anche superiore e secondo alcuni studi potrebbe oscillare tra 43 e 77%. Inoltre la percentuale di asintomatici può essere superiore nella popolazione giovane e anche tra le gravide osservate al momento del parto. Bisogna anche considerare che il

termine "asintomatico" può essere variamente inteso, dal momento che questa condizione può rimanere tale per tutto l'arco della storia naturale dell'infezione, ovvero precedere la comparsa di sintomi più o meno gravi. Inoltre, la condizione di asintomatico non esclude che possano coesistere alterazioni silenti di vari organi e apparati. Infatti, in una percentuale variabile dal 20 al 50% degli asintomatici, è stata evidenziata la presenza di alterazioni polmonari alla TC del torace con opacità e infiltrati *ground glass*. Nei soggetti asintomatici, si può inoltre manifestare transitoria febbre, associata o meno a sintomi respiratori.

Per le forme sintomatiche esiste un ampio spettro di manifestazioni che spazia da forme a bassa espressività clinica fino a forme gravi. Secondo uno studio del Chinese Center for Disease Control and Prevention, condotto su quasi 45.000 pazienti affetti da COVID-19, la malattia in forma lieve si osserva nell'81% dei casi; in forma grave, con presenza di evidente interessamento polmonare nel 14% dei casi; in forma critica, con grave insufficienza respiratoria, shock, interessamento di molti organi, nel 5% dei casi (Figura 14).

Uno studio dei CDC statunitensi condotto su 1.300.000 casi, si sono osservati: 14% di ospedalizzazioni, 2% di ricoveri in terapia intensiva, 5% di letalità. Si sono osservate differenze di letalità a seconda delle diverse casistiche e, volendo paragonare la letalità di COVID-19 a quella dell'influenza stagionale, che pur nella diversità presenta alcuni aspetti comuni (trasmissione per via aerea, interessamento dell'apparato respiratorio, sintomatologia almeno all'esordio simile), la letalità per COVID-19 è più elevata, sebbene in una revisione a posteriori risultati più bassa di circa 6 volte rispetto a quella osservata nel corso della pandemia spagnola. Inoltre, si possono riscontrare, per quanto attiene alla letalità, differenze a seconda delle aree geografiche, il che potrebbe derivare da diversi fattori, quali l'età della popolazione colpita (più elevata è l'età, maggiore è la letalità), la qualità delle strutture sanitarie, l'accesso ad esse e, aspetto molto importante, la disponibilità di posti letto in terapia intensiva e sub-intensiva per il trattamento delle forme più gravi di malattia. Vale la pena anche ricordare che si è avuto, nel corso della pandemia, un eccesso di mortalità causata in forma indiretta da COVID-19 per altre malattie, a causa del ritardo o dell'esclusione

TABELLA 12 Confronto tra SARS, MERS e COVID-19

	Sindrome respiratoria acuta grave (SARS)	Sindrome respiratoria medio-orientale (MERS)	Malattia da coronavirus-19 (COVID-19)
Agente eziologico	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Primo caso riportato	Cina del Sud 2002	Arabia Saudita 2012	Wuhan, Cina 2019
Sintomi	Febbre, brividi, mialgie, malessere, tosse stizzosa, dispnea (in assenza di sintomi delle vie aeree superiori), cefalea, espettorazione, faringodinia, corizza, vertigini, nausea, vomito, diarrea	Febbre, brividi, mialgie, malessere, tosse, dispnea, cefalea, faringodinia, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale	Febbre, brividi, mialgie, malessere, tosse, dispnea, dolore toracico, espettorazione, astenia, cefalea, faringodinia, nausea, vomito, diarrea
Caratteristiche radiologiche	Opacità a vetro smerigliato Consolidazioni polmonari: focali, multifocali o diffuse (principalmente periferiche) Coinvolgimento polmonare: unilaterale (2/3 dei pazienti) o bilaterale Lesioni: principalmente a carico dei lobi inferiori	Opacità a vetro smerigliato Consolidazioni polmonari Coinvolgimento polmonare: bilaterale (80%) o unilaterale (20%) Versamento pleurico Ispessimento dei setti intralobulari	Opacità a vetro smerigliato: singole o multifocali Consolidazioni polmonari Opacità a chiazze Noduli polmonari Ispessimento dei setti interlobulari Ispessimento delle pareti bronchiali Lesioni: solitamente bilaterali, periferiche e distribuite principalmente ai lobi inferiori
Periodo di incubazione	1-10 giorni	2-14 giorni	2-14 giorni
Trasmissione interumana	Sì	Sì	Sì
Vie di trasmissione	Contatto stretto (<i>droplets</i>) con pazienti sintomatici Superfici contaminate	Contatto con cammelli infetti o consumo di latte o carne contaminata Trasmissione interumana limitata (<i>droplets</i>)	Contatto stretto (<i>droplets</i>) o meno (particelle di aerosol) con pazienti sintomatici o asintomatici Superfici contaminate Trasmissione orofecale
Tasso di mortalità	9,6%	34,5%	2,3%

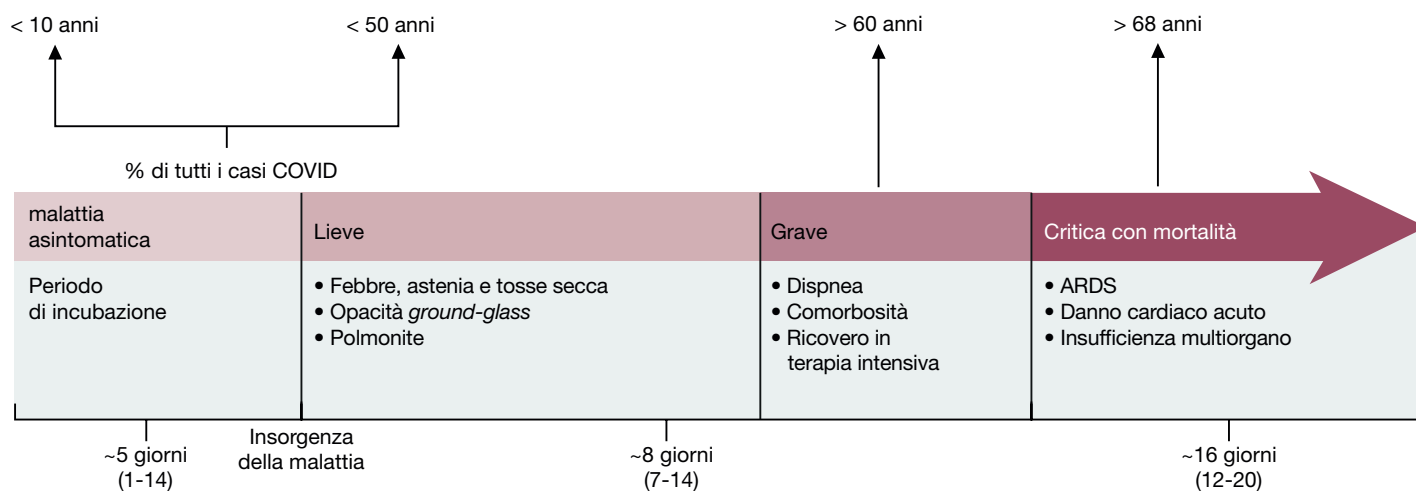


Figura 14 Manifestazioni cliniche di COVID-19. (Modificata da B. Hu, H. Guo, P. Zhou et al. *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol* 19:141-154, 2021.)

dalle cure di pazienti con malattie tempo-dipendenti (per es. infarto del miocardio, ictus) o croniche (per es. tumori, malattie ematologiche) correlati alla ridotta disponibilità di posti letto negli ospedali e nelle terapie intensive.

■ FATTORI DI RISCHIO

L'analisi condotta a livello mondiale ha permesso di definire in modo incontrovertibile che l'età rappresenta un fattore di rischio critico sia per una maggiore frequenza di contagio (per es. i residenti nelle RSA) sia, se molto avanzata, per la letalità. In Italia l'età media dei soggetti che sono deceduti sia nel corso della prima (primavera 2020) che della seconda ondata (autunno 2020) è stata di 85 anni per le donne e di 80 anni per gli uomini. Di converso, le forme sintomatiche sono infrequenti nei soggetti in età pediatrica e solo una percentuale inferiore al 2% di essi manifesta forme gravi e letali.

Per cercare di comprendere e predire quali sono i parametri che possono determinare un aggravamento delle manifestazioni cliniche con un decorso a prognosi più grave si sono analizzati vari aspetti riportati di seguito.

Certamente un ruolo importante è svolto dalle comorbosità che aggravano il quadro clinico e peggiorano la prognosi. Le forme morbose più rilevanti ai fini della prognosi di COVID-19 sono le malattie cardiovascolari, il diabete, l'ipertensione, le pneumopatie croniche, la patologia onco-ematologica, l'insufficienza renale, l'obesità e il fumo. Tutte queste condizioni aumentano il rischio di ricorso alla ventilazione meccanica e di morte e sono particolarmente rilevanti e gravi ai fini prognostici se si associano con un'età avanzata.

Per quanto attiene al ruolo del sesso, studi di coorte effettuati dapprima in Cina e successivamente confermati in Italia, Olanda e Stati Uniti hanno indicato un maggior rischio di morte per i maschi rispetto alle femmine.

È stato anche osservato, soprattutto negli Stati Uniti e nel Regno Unito, che alcune etnie (neri, ispanici, asiatici) presentano un aumento della mortalità legato in parte anche alla difficoltà di accesso alle strutture sanitarie.

Non vi sono sostanziali differenze per quanto riguarda la prevenzione, la diagnosi, il trattamento delle donne gravide o che allattano affette da COVID. Nelle persone HIV-positivo si segnala che il quadro clinico osservato è identico a quello della popolazione generale, così come, secondo alcuni studi, anche l'evoluzione e la prognosi della malattia non sono dissimili. Per quanto attiene alla mortalità per COVID-19 nei soggetti HIV-positivi, uno studio multicentrico spagnolo ha indicato un indice di letalità pari al 3,7 per 10.000 soggetti rispetto a 2,1 per 10.000 osservato nella popolazione spagnola HIV-positiva generale. Per spiegare questa mortalità più elevata si sono invocati i seguenti fattori: la presenza più frequente di comorbosità all'interno della popolazione

HIV+, come le malattie cardiovascolari ed epatiche, e il basso numero di linfociti T CD4+ che potrebbe favorire l'insorgenza di forme più gravi di COVID-19. Ad analoghe conclusioni di una maggiore gravità clinica di COVID-19 sono giunti anche altri studi europei e statunitensi. Vi sono però in letteratura anche alcune segnalazioni che indicano che la COVID-19 potrebbe decorrere in forma meno grave nelle persone HIV+ dal momento che, specie se particolarmente immunodepresse, sono meno soggette a sviluppare una risposta infiammatoria tardiva, che come noto può essere il *driver* verso una forma più grave, mortale. Allo stato attuale delle conoscenze la problematica COVID-19 e HIV resta quindi ancora aperta.

■ ESAMI DI LABORATORIO

Alcuni esami di laboratorio indicano una peggiore prognosi di COVID-19, in particolare i seguenti: linfocitopenia, trombocitopenia, aumento delle transaminasi (ALT/ASP), aumento della lattico deidrogenasi (LDH), elevati livelli di indici infiammatori (PCR, ferritina), elevate citochine infiammatorie (IL-6, IFN- γ , TNF- α), elevati D-dimeri, aumentato tempo di protrombina, elevati livelli di troponina, elevata creatinfosfochinasi (CPK), presenza di danno renale acuto. Uno studio cinese condotto su oltre 12.000 pazienti ha indicato che il rapporto polimorfonucleati/linfociti è superiore a 6,11.

Sempre nell'ottica di poter prevedere un'evoluzione verso forme più gravi è stato proposto, specie per i pazienti in trattamento domiciliare, il *Modified Early Warning Score* (Figura 15), che assegna un punteggio ad alcuni specifici parametri clinici di immediata rilevazione; sulla base del totale così ottenuto si definisce il livello di instabilità clinica del paziente e quindi il rischio di un suo rapido peggioramento. Meno definita è l'importanza di un eventuale deficit di vitamina D, che si assocerebbe a forme più gravi di malattia. La carica virale più elevata a livello di tampone diagnostico è stata in alcuni studi associata a una forma più grave di malattia, anche se in altri studi questa associazione non è stata confermata. Le forme più gravi di malattia si caratterizzano anche per la presenza nel sangue di viremia. Non è stato ancora ben definito il ruolo dei fattori genetici che in linea teorica potrebbero condizionare l'insorgenza di forme più o meno gravi di malattia. Particolare attenzione è stata riservata fin da subito ai polimorfismi che caratterizzano i geni responsabili dei gruppi sanguigni AB0: esisterebbe un maggior rischio di forme gravi in soggetti A+ rispetto a 0+ Rh-, questo è almeno quanto emerge da un'indagine condotta in Canada su un elevato numero di soggetti studiati.

■ DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La radiografia del torace può risultare negativa nelle forme lievi di malattia; si può positivizzare successivamente alla comparsa dei sintomi e in qualche caso anche prima della positività dei tamponi per SARS-

Figura 15 Modified Early Warning Score. (Da Ministero della Salute, Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2, 30 novembre 2020.)

Cognome	Nome		Data di nascita	Luogo di nascita		Età		
	3	2	1	0	1	2	3	Valore
Frequenza Respiratoria		< 9		9 - 14	15 - 20	21 - 29	> 30
Frequenza Cardiaca		< 40	41 - 50	51 - 100	101 - 110	111 - 129	> 130
Pressione Arteriosa Sistolica	< 70	71 - 80	81 - 100	101 - 199		> 200	
Livello di Coscienza				Vigile	Risponde allo stimolo verbale	Risponde allo stimolo doloroso	Non risponde
Temperatura corporea (°C)		< 35		35 - 38,4		> 38,5	
Comorbidità								Totale

CoV-2. L'alterazione radiologica più frequentemente osservata è il consolidamento con opacità a vetro smerigliato (*ground glass*) variamente localizzate a livello polmonare (bilaterali, periferiche, basali). Queste lesioni sono presenti per lo più attorno al 10°-12° giorno di malattia (Figura 16).

Risultati diagnostici interessanti, soprattutto nella gestione domiciliare dei pazienti COVID-19, sono stati ottenuti dall'ecografia polmonare, che si è rivelata essere una procedura semplice e affidabile (Figura 17).

L'esame che risulta più sensibile ai fini diagnostici è comunque la TC del torace, che permette di meglio definire le lesioni attribuibili a COVID-19 a livello polmonare. Uno studio condotto su 2.700 pazienti con COVID-19 ha permesso di evidenziare le seguenti lesioni: opacità a "vetro smerigliato" (*ground glass*) (83%); opacità a "vetro smerigliato" con consolidamento associato (58%); ispessimento omolaterale della pleura (52%); ispessimento dei setti interlobulari (43%); broncogramma aereo (46%). Più raramente è dato osservare bronchiectasie, versamento pleurico, versamento pericardico, linfadenopatia. Da un interessante studio condotto in Cina a Wuhan su 1.014 pazienti con TC del torace positiva per lesioni suggestive di COVID-19 e tampone biomolecolare positivo è emersa una sensibilità delle lesioni polmonari in rapporto al tampone del 97%, ma una loro specificità solo del 25%. Questa bassa specificità va ricondotta al fatto che queste stesse lesioni sono presenti in varie forme morbose a carico dell'apparato respiratorio non riconducibili a COVID-19 (Figura 18).

■ FASI DELLA MALATTIA

Al fine di meglio comprendere le manifestazioni cliniche e la loro evoluzione può essere utile considerare per la COVID-19 tre fasi: infezione precoce (stadio I), fase polmonare (stadio II), fase iperinfiammatoria (stadio III). A ciascuna di queste fasi corrispondono diverse caratteristiche sotto il profilo clinico (Figure 19 e 20) e di laboratorio. È anche importante ricordare che la positività del tampone biomolecolare si evidenzia dopo 3-5 giorni dal momento del contagio, anche se in casi più rari l'incubazione può arrivare fino a 12-14 giorni.

La febbre associata a tosse e dispnea suggerisce l'esistenza di polmonite la cui presenza è confermata dall'imaging del torace. A questi sintomi respiratori si possono associare: mialgie, diarrea, ageusia e anosmia. In particolare, questi due ultimi sintomi, vista la sostanziale aspecificità della sintomatologia sopra riportata, possono essere utili nella diagnostica differenziale con altre affezioni dell'apparato respiratorio che pre-

sentano manifestazioni simili. Va anche considerato che la dispnea non compare immediatamente ma in genere dopo 7 giorni dall'insorgenza dei primi sintomi. I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta su 370.000 casi osservati negli Stati Uniti hanno indicato le seguenti percentuali di presenza dei singoli sintomi: tosse (50%), febbre > 38° (43%), mialgie (36%), cefalea (34%), dispnea (29%), angina (20%), diarrea (19%), nausea e vomito (12%), ageusia e anosmia (~10%), dolore addominale (~10%), rinorrea (~10%). In particolare, da queste percentuali, che hanno trovato conferma anche in altre casistiche a minore numerosità, risulta che la febbre non sempre è presente, ma lo è con una frequenza variabile dal 31 al 44%. Anosmia e ageusia, secondo una meta-analisi condotta valutando diversi studi osservazionali, erano presenti in percentuali maggiori: 52% e 44% rispetto a quanto riportato nello studio statunitense. Uno studio italiano condotto in 202 pazienti ambulatoriali affetti da una forma lieve di COVID-19 ha indicato che il 64% di essi presentava anosmia e ageusia, che questi sintomi erano molto evidenti nel 24%, rappresentavano l'unica manifestazione clinica nel 30% e comparivano nel 12% prima di ogni altro sintomo. Inoltre, le alterazioni sia del gusto sia dell'olfatto risultavano essere transitorie con completa risoluzione nell'arco di quattro mesi. I sintomi gastroenterici, come nausea e diarrea, possono rappresentare il quadro di esordio della malattia in alcuni pazienti. Una revisione sistematica dei sintomi gastroenterici ha indicato che la loro presenza è nel 18% dei casi così ripartita: diarrea (13%), nausea e vomito (10%), dolori addominali (9%).

Oltre ai sintomi sopra indicati, è stata descritta la presenza di congiuntivite e di varie manifestazioni dermatologiche. Queste ultime sono rappresentate da: lesioni maculo-papulari, orticarioidi, vescicolari e livido reticularis, noduli di colore purpureo sulle estremità con deformazione delle dita, il cosiddetto "dito da COVID-19" che assomiglia ai "geloni".

La dispnea può comparire, quale segno di aggravamento della malattia, dopo circa 5-7 giorni in media dalla prima comparsa dei sintomi; essa può risultare però anche assente, pur in presenza di ipossiemia evidenziata alla pulsossimetria. Si tratta del fenomeno della cosiddetta "ipossiemia silente" che si caratterizza per bassi valori di ossigenazione ematica in assenza di sensazione di dispnea soggettiva.

Alla prima fase (viremica) può far seguito la seconda fase caratterizzata da alterazioni anatomiche e funzionali a livello polmonare per gli effetti citopatici del virus e per la risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale, molto spesso bilaterale, associata a una sintomatologia respiratoria che inizial-



Figura 16 Polmonite da SARS-CoV-2 alla radiografia del torace.

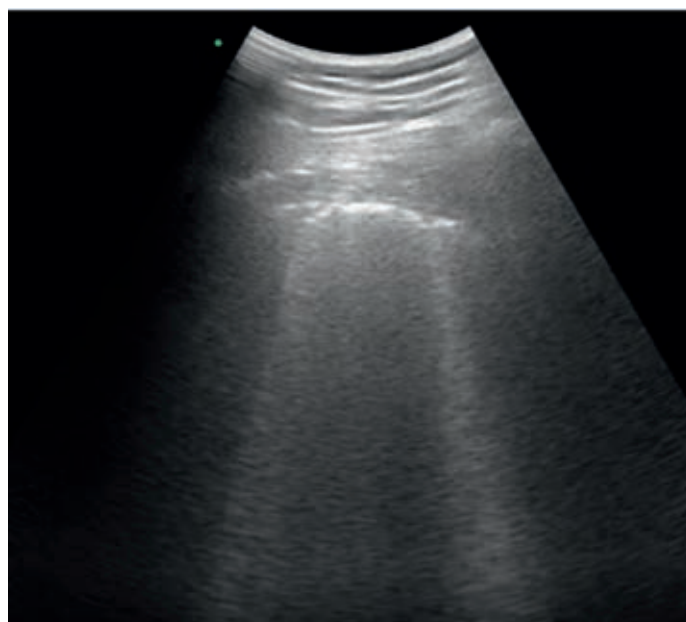


Figura 17 Polmonite da SARS-CoV-2 all'ecografia polmonare.

mente è generalmente limitata, ma che può, successivamente, sfociare verso una progressiva instabilità clinica con insufficienza respiratoria acuta (**Figura 21**).

In questa seconda fase nei pazienti con evoluzione grave di COVID-19 si può osservare un'insufficienza respiratoria che evolve in forma di ARDS. A tal proposito si segnala che una serie di ampie casistiche condotte negli Stati Uniti in pazienti ospedalizzati ha identificato che una percentuale variabile dal 12 al 24% di essi ha richiesto la ventilazione meccanica, a seguito dell'insorgenza di insufficienza respiratoria.

Altre complicanze possono manifestarsi a carico del cuore e del circolo sanguigno e sono rappresentate da aritmie (17%), danno cardiaco acuto (7%) e shock (9%). Queste complicanze sono dovute al danno multifattoriale che può essere identificato come: danno miocardico diretto (causato dal virus che invade i miociti), ipossia, ipotensione, iperinflammazione, downregulation dei recettori ACE2, tossicità da farmaci, aumentata produzione di catecolamine ed endorfine.

Le complicanze tromboemboliche sono rappresentate dalla trombosi venosa profonda e dall'embolia polmonare, che riveste una grande importanza patogenetica e che è stata ampiamente dimostrata essere presente in una serie di autopsie eseguite su soggetti deceduti per COVID-19. Alla base della complicanza tromboembolica vi è l'esuberante risposta infiammatoria che si verifica dopo circa una settimana dalla comparsa dei primi sintomi e che è legata alla tempesta citochinica che segue la prima fase viremica.

Più raramente si possono osservare ictus e ischemia limbica anche in soggetti giovani (< 50 anni) e senza fattori di rischio come conseguenza di una trombosi arteriosa.

Le complicanze neurologiche sono legate alla capacità di neuroinvasione di SARS-CoV-2, caratteristica questa comune ad altri coronavirus umani. Riferibili all'interessamento del sistema nervoso centrale e periferico oltre alla cefalea, alle alterazioni del gusto e dell'olfatto, sono anche le più rare encefalopatia, encefalite, encefalopatia emorragica, convulsioni epilettiche. Le complicanze muscolari sono anch'esse dovute alla presenza del virus nelle cellule muscolari e si configurano come mialgie, che nelle forme più gravi assumono le caratteristiche della rabdomiolisi.

Le complicanze legate all'aumento dell'infiammazione trovano conferma nell'alterazione degli indici infiammatori quali: D-dimeri, ferritina e citochine proinfiammatorie, il cui livello sierico correla con la gravità clinica della malattia. La sindrome di Guillain-Barré può

verificarsi 5-10 giorni dopo i sintomi iniziali come effetto di una risposta mediata da autoanticorpi. La *multisystem inflammatory syndrome* (MIS) determina nei bambini la malattia di Kawasaki e la sindrome da shock tossico (*vedi Sezione 8, "COVID-19 pediatrica"*).

Le infezioni secondarie possono essere di natura batterica e fungina, e pur non essendo ancora completamente definita la loro importanza in corso di COVID-19, sulla base di diverse segnalazioni in letteratura l'impatto di queste forme morbose non sembra essere particolarmente rilevante. Una serie di studi condotti per lo più in Cina indica che la percentuale delle infezioni (batteriche e fungine) assomma all'8%, con una prevalenza di forme cliniche a carico del polmone o di tipo setticemico. Uno studio condotto in Italia su 108 pazienti in ventilazione meccanica ha identificato che il 28% era affetto da probabile aspergillosi in base alla positività del galattomannano nel siero e/o nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL), la crescita di *Aspergillus* dal BAL o la presenza di lesioni polmonari cavitare suggestive di localizzazione fungina. Numerosi casi (circa 15.000) di mucormicosi sono stati segnalati in India nel maggio 2021. Questi presentavano come fattori di rischio il diabete e il trattamento steroideo. Uno studio condotto in 1.010 pazienti COVID-19 ricoverati in terapia intensiva con sovrapposizione batte-



Figura 18 Polmonite da SARS-CoV-2 alla TC del torace.

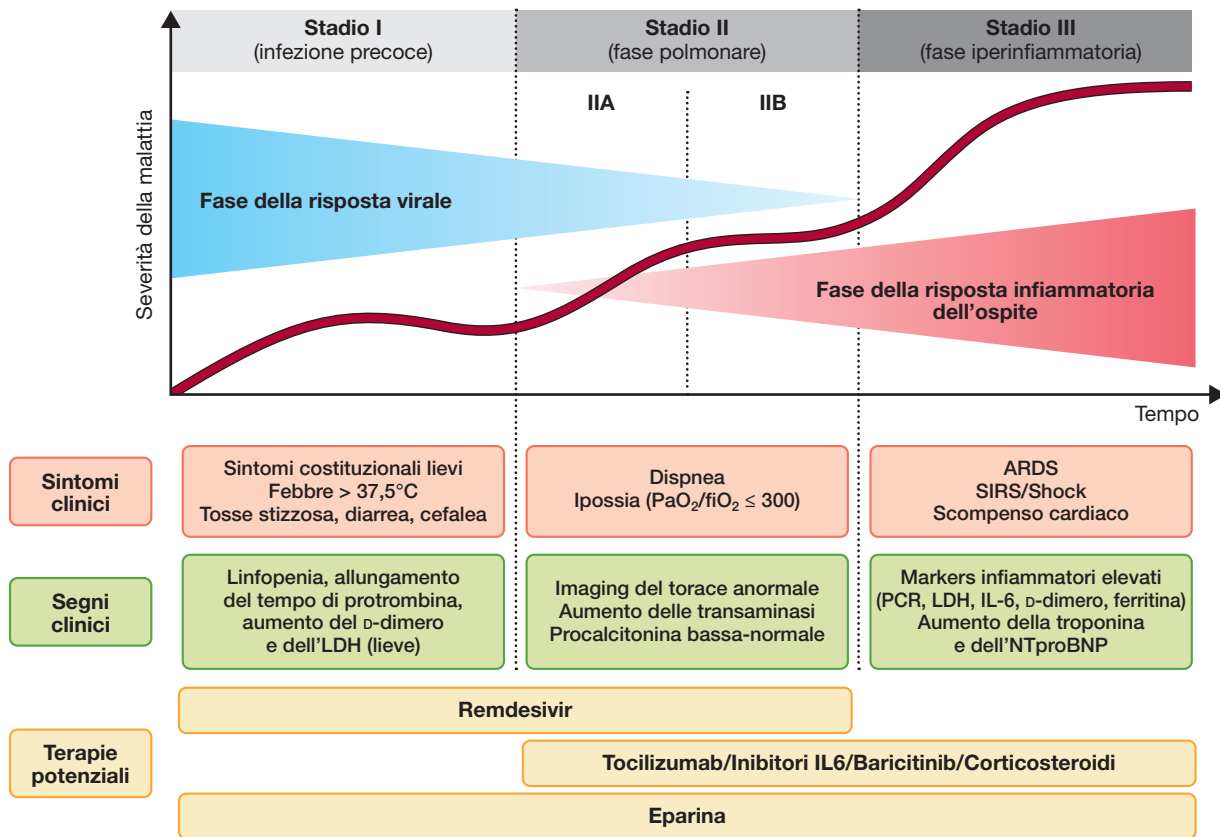
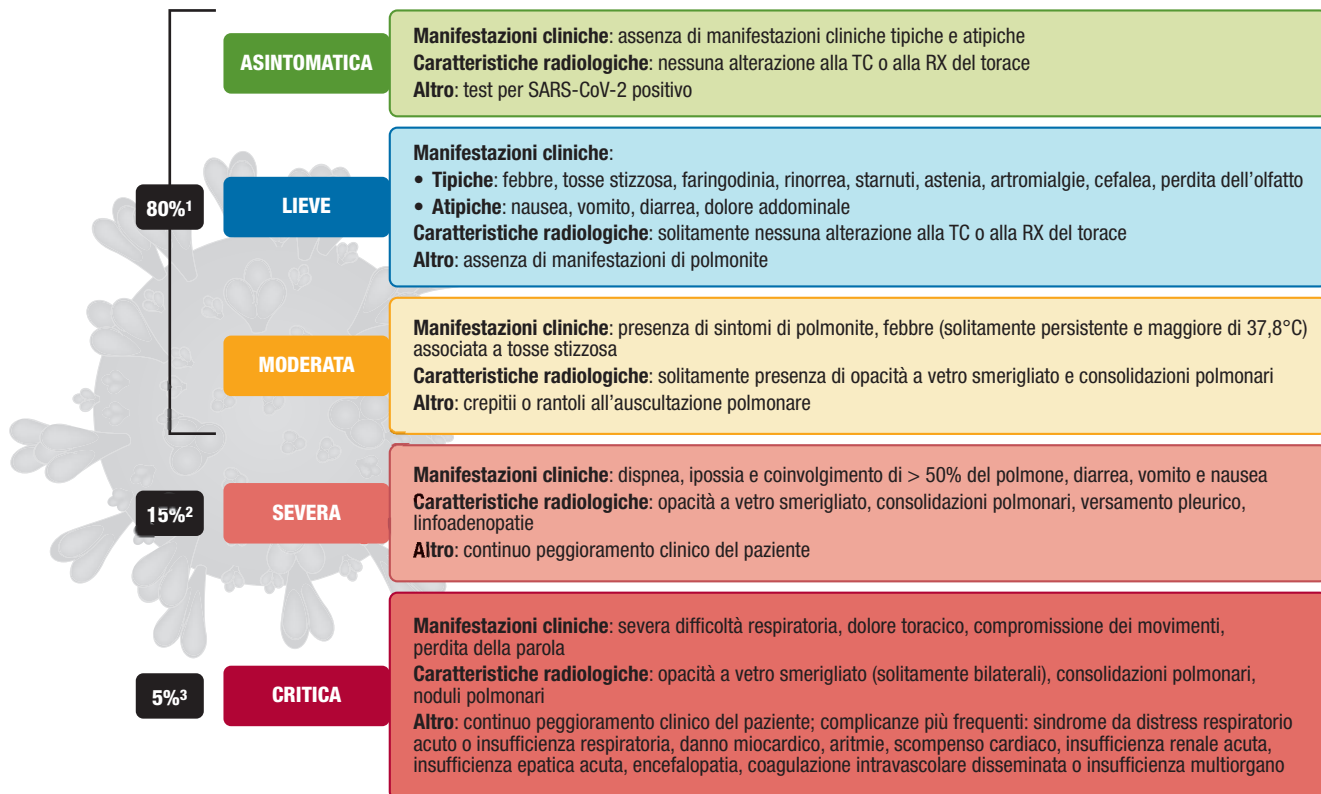


Figura 19 Fasi di COVID-19. Per le modalità di impiego delle singole molecole si rimanda al testo.



Prevalenza stimata: ¹80% (prevalenza stimata di pazienti asintomatici o che hanno una malattia lieve o moderata), ²15%, ³5%.

Figura 20 Manifestazioni cliniche e caratteristiche radiologiche delle diverse fasi di COVID-19.

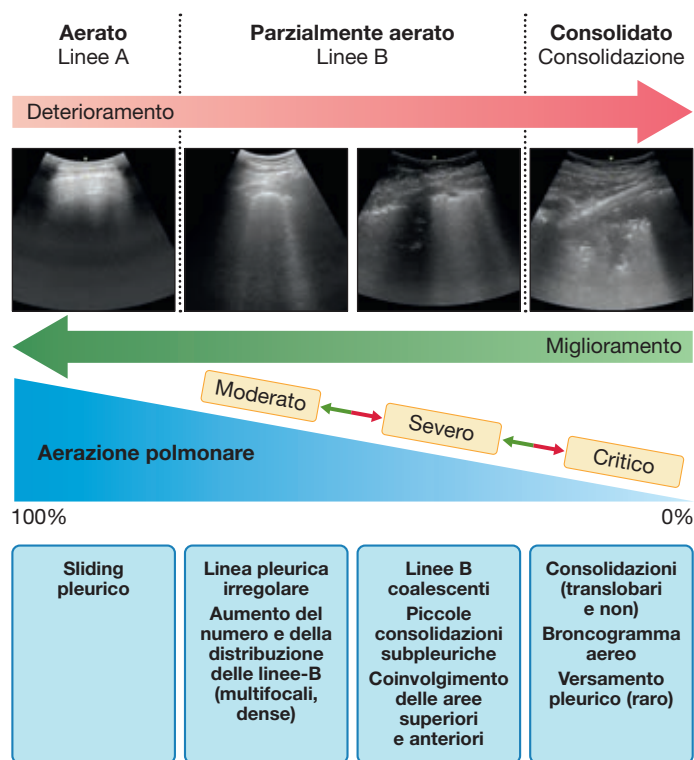


Figura 21 Evoluzione della polmonite da SARS-CoV-2 all'ecografia polmonare. (Modificata da M.J. Smith et al., *Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 - a narrative review, Anaesthesia*, 75(8):1096-1104, 2020.)

rica ha indicato una prevalenza come agente patogeno responsabile di *Staphylococcus aureus*.

Infine, la COVID-19 nelle sue forme espressive più gravi, che spesso conducono a morte, presenta una disseminazione dell'infezione da SARS-CoV-2 che coinvolge una molteplicità di organi, come risulta ben evidente nelle autopsie e nell'isolamento di SARS-CoV-2 a livello di fegato, rene, cuore, polmone oltreché nel sangue.

Considerato che le caratteristiche cliniche di COVID-19 non sempre richiedono il ricovero in ospedale, è importante ben definire la gestione domiciliare di questi pazienti. Per chi presenta una malattia lieve, è indicata la sorveglianza domiciliare assicurando che all'interno dell'abitazione sussistano quelle condizioni di sicurezza per prevenire la diffusione dell'infezione ad altri componenti del nucleo familiare. Si deve anche rilevare la presenza di eventuali fattori che possono rendere il paziente più a rischio di deterioramento e, in particolare, è fondamentale considerare l'età e accertare la presenza di comorbidità.

I pazienti a basso rischio sono definiti dall'assenza di fattori di rischio aumentato (per es. malattie neoplastiche o immunodepressione) e sulla base delle seguenti caratteristiche: sintomatologia simil-influenzale; assenza di dispnea e tachipnea, $SpO_2 > 92\%$ (alla pulsossimetria); febbre $\leq 38^\circ C$ o $> 38^\circ C$ da meno di 72 ore; sintomi gastroenterici (in assenza di disidratazione e/o plurime scariche diarroiche); astenia, ageusia, disgeusia, anosmia.

Per rendere omogenea e confrontabile la valutazione iniziale del paziente è quindi importante utilizzare uno score che tenga conto della valutazione di diversi parametri vitali. Come sopra ricordato, uno degli score utilizzabili è il *Modified Early Warning Score* (Figura 15), che ha il pregio di quantificare, con un valore numerico, l'instabilità del quadro clinico osservato.

■ SEQUELE

L'OMS, basandosi sulle prime casistiche osservate in Cina, ha indicato che la COVID-19 solitamente guarisce in due settimane nelle forme lievi, richiede invece da 3 a 6 settimane nelle forme gravi. Questi tempi di guarigione possono essere comunque suscettibili di ampie variazioni essendo influenzati dall'età del soggetto colpito e dalla presenza di preesistenti malattie che possono aggravare il quadro clinico e quindi ritardare la guarigione. In generale, i soggetti che hanno sofferto di una forma grave di malattia guariscono più velocemente (entro due settimane dall'episodio acuto) di quelli che hanno avuto forme più gravi, per i quali è necessario un tempo più lungo (in genere 2/3 mesi). I sintomi che persistono più a lungo e che caratterizzano il cosiddetto long COVID sono: l'astenia, la dispnea, la tosse, il dolore toracico e i deficit cognitivi (per esempio disturbi della memoria, difficoltà nella concentrazione ecc.), l'ageusia e l'anosmia. Ci possono anche essere sequele più gravi a livello cardiaco (miocardite con aritmie, pericardite) e polmonare (interstizio patia con fibrosi).

Interessanti e potenzialmente rilevanti anche ai fini della vita sociale, sono le segnalazioni, soprattutto in pazienti che avevano sofferto di forme gravi e subito sottoposti a trattamento in terapia intensiva, di alterazioni neurocognitive e disturbi comportamentali.

Un'altra questione ancora aperta è la possibile lunga durata, in alcuni soggetti che hanno superato la malattia o che hanno presentato una forma asintomatica, della positività del tampone biomolecolare per RNA virale. Le evidenze attualmente disponibili indicano che la positività del tampone a lungo termine (in assenza di sintomi) non indica che il soggetto sia contagioso o che abbia una recidiva di malattia, condizione che viene rivelata solo dalla positività della coltura virale e non dalla presenza del solo RNA virale. In un certo numero di soggetti è stata anche osservata la ricomparsa della positività del tampone biomolecolare in chi si era negativizzato. Questa nuova positività deve essere valutata caso per caso, dal momento che non necessariamente indica contagiosità o ripresa di malattia. Infine, in un certo numero di soggetti è stata documentata in maniera incontrovertibile una seconda infezione (reinfezione) da SARS-CoV-2 a distanza di tempo dalla prima infezione. Questa seconda infezione è decorsa quasi sempre in forma asintomatica e solo molto raramente sono state segnalate forme gravi. Molto recentemente uno studio condotto nel Qatar ha quantificato in una percentuale pari allo 0,02% i soggetti che ritornano a essere positivi perché reinfezzati, dopo oltre 45 giorni dal momento della guarigione. Le re-infezioni rappresentano un problema che potrebbe acuirsi con la diffusione delle c.d. nuove varianti e la loro introduzione in aree sempre più vaste del mondo. Al momento non è ancora chiaro che importanza hanno queste nuove varianti nel determinare una re-infezione in chi aveva già sofferto della malattia con sviluppo di una specifica immunità. Emblematico, a questo proposito, è quanto avvenuto nel dicembre 2020 nella città brasiliana di Manaus, dove in presenza di una positività per anticorpi specifici che interessava il 76% della popolazione si è osservata una nuova esplosione di casi di COVID-19. Resta comunque aperta la domanda se questa nuova riaccensione sia o meno dovuta alla nuova variante gamma (prima chiamata brasiliana).

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

Clinical Biological and Molecular Aspects of COVID-19. Editor Paul C. Guest Springer International Publishing 2021.

Hu B et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021; 19:141-154.

WHO Coronavirus disease (COVID-19) Technical guidance. Patient management Sarasher A. COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad. Med. J.* 2021. 97:312-320.

6 DIAGNOSI DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Guido Antonelli

Sin dalla scoperta dell'agente eziologico della COVID-19 per soddisfare l'enorme e urgente richiesta di test diagnostici si è sviluppata un'attività di ricerca senza precedenti. Tale circostanza ha portato allo sviluppo di un numero considerevole di kit commerciali per diagnosticare l'infezione da SARS-CoV-2. Al momento in cui scriviamo, il numero di test in commercio per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 è superiore a 1.000 e supera il numero cumulativo di test in commercio per diagnosticare tutte le altre infezioni virali. Molti dei saggi commerciali hanno ricevuto il marchio CE-IVD o USA EUA ma, sotto la spinta dell'emergenza, l'accuratezza di molti test appare almeno discutibile ed è opinione comune tra gli esperti che nei primi mesi della pandemia i test non fossero in grado di garantire un'attendibilità elevata. Ora la situazione si è consolidata e molti dei test comunemente utilizzati nei laboratori risultano affidabili. Tuttavia, molti test sono stati introdotti nel mercato senza la dovuta attenzione alla sensibilità e specificità clinica ma soltanto alla sensibilità e specificità analitica.

Brevemente, i tipi di saggi disponibili per diagnosticare l'infezione da SARS-CoV-2 sono:

1. saggi diretti, in grado cioè di rilevare il SARS-CoV-2 o parti di esso: ovvero i saggi in grado di rilevare il genoma virale, cosiddetti *test molecolari*, oppure di rilevare le proteine virali, cosiddetti *test antigenici*;
2. saggi indiretti, in grado cioè di rilevare gli anticorpi sviluppati nel corso dell'infezione da SARS-CoV-2, cosiddetti *saggi sierologici*.

■ DIAGNOSI DIRETTA

Per eseguire la diagnosi diretta, il materiale di elezione è rappresentato da un campione raccolto dalle vie respiratorie. Generalmente viene prelevato attraverso un tampone rino-faringeo e oro-faringeo. Il campione può essere rappresentato anche dall'espettorato o, con metodiche più invasive, dal lavaggio bronco-alveolare (per es. nei pazienti con respirazione assistita). Il materiale biologico raccolto viene trasportato in laboratorio a temperatura controllata, dove viene eseguita l'estrazione dell'RNA per la successiva ricerca del genoma virale. A tale scopo nella maggior parte dei casi si sfrutta una metodica molecolare chiamata reazione a catena della polimerasi di trascrizione inversa in tempo reale (*reverse Real-Time PCR*, rRT-PCR), molto nota e consolidata nei laboratori di virologia clinica, una variante più affidabile della più nota PCR e che consente di ottenere un'elevata accuratezza e cioè una combinazione di elevata sensibilità e di elevata specificità.

Recentemente si stanno affacciando sul mercato altre metodiche molto interessanti, dotate di una simile sensibilità e specificità ma con tempi di esecuzione più rapidi. Si tratta, per esempio, di metodi basati sulla tecnologia CRISPR/Cas, *Microarray*, *Loop* (*Loop-mediated isothermal AMplification*, LAMP), o sul sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing*, NGS).

La sensibilità e la specificità dei suddetti saggi molecolari sono eccellenti, ma occorre sempre considerare che esiste una certa percentuale di risultati falsi negativi (10-20%) che può essere associata a una raccolta inadeguata del campione da esaminare, a un flusso di lavoro di estrazione/amplificazione non idoneo e, occasionalmente, alla scarsa sensibilità di specifici lotti di reagenti. Il motto "*test, re-test and re-test*" commentato in prestigiose riviste e che è stato adottato nella maggior parte degli ospedali, spesso non risolve il problema dei falsi negativi e nella maggior parte dei casi complica la gestione del paziente a causa dell'aumento, a volte inaccettabile, del tempo necessario per arrivare alla diagnosi.

I suddetti test molecolari qualitativi (cosiddetti "tamponi molecolari") possono essere utilizzati per diagnosticare l'infezione da SARS-CoV-2, per monitorare i pazienti infetti e per tracciare i "contatti" di soggetti infetti e prevenire la diffusione dell'infezione. Il test è positivo se la rilevazione del segnale di amplificazione avviene entro un certo numero di cicli di PCR (valore di ciclo soglia o Ct, *Cycle threshold*). Il valore di Ct

è inversamente proporzionale alla carica virale. Molti saggi di rRT-PCR utilizzano un limite di 40 Ct per l'indicazione di positività, che comunque corrisponde a una quantità molto piccola di copie di genoma virale.

Alcuni Autori suggeriscono di considerare nel management del paziente infetto il valore di Ct o di calcolare la carica virale, come accade per le infezioni da HIV, HCV, HBV ecc. Tuttavia, la corrispondenza tra valore di Ct e numero di copie di genoma virale dipende dal tipo e dalla cellularità del campione preso in esame ed esiste un'estesa eterogeneità tra le curve di Ct tra i vari saggi disponibili in commercio. Esiste inoltre un problema di interpretazione relativamente all'infettività dei genomi rilevati. In sostanza, i saggi oggi a disposizione non sono in grado di distinguere se il materiale rilevato derivi da virioni infettanti o da frammenti di genomi, rilevabili come prodotto di danno tissutale infetto ma privi di potere infettante. Per le ragioni suddette, il valore dei Ct non viene solitamente indicato nel referto.

Attraverso l'utilizzo di saggi molecolari quantitativi è stato possibile rilevare che i livelli di virus sono più elevati subito dopo la comparsa dei sintomi, e cioè dopo 4-6 giorni dall'infezione. La carica virale sembra essere più elevata nelle cavità nasali che in quella orale. Livelli significativi di virus possono essere presenti anche nei soggetti asintomatici o paucisintomatici. Nei casi di malattia lieve, spesso, ma non sempre, il virus non è più rilevabile dopo circa 10 giorni dall'inizio dei sintomi; generalmente i casi gravi eliminano il virus oltre questo periodo e si verifica un "trasferimento" del virus dal tratto respiratorio superiore a quello inferiore.

Sebbene il virus possa essere rilevato mediante test molecolari anche in altri campioni (per es. feci e sangue), il campione di elezione a scopo diagnostico è il tampone rino-faringeo. È possibile affermare, anche se l'interpretazione attende ancora nuove osservazioni e conferme, che la durata del rilascio di SARS-CoV-2 è significativamente più protratta nelle feci rispetto ai campioni respiratori e di siero. In qualche caso è stato dimostrato che la rilevazione nel sangue è associata a un'infezione più grave, anche se il significato di questa rilevazione non è ancora chiaro in dettaglio.

In questo contesto, un campione biologico di estremo interesse da un punto di vista applicativo, perché facile da raccogliere, è rappresentato dalla saliva. In diversi studi sono state rilevate quantità significative di copie di genoma di SARS-CoV-2 RNA nei campioni di saliva rispetto alle secrezioni respiratorie. I risultati forniscono un supporto importante per il potenziale utilizzo dei campioni di saliva nella diagnosi molecolare di infezione da SARS-CoV-2 nello screening in particolari gruppi di soggetti (per es. gli studenti).

Più recentemente sono stati sviluppati saggi per la rilevazione rapida delle proteine/degli antigeni di SARS-CoV-2 presenti nelle secrezioni respiratorie, inclusa la saliva. Questi saggi, sempre basati su una reazione antigene-anticorpo, sono stati sviluppati come POCT (*Point Of Care Test* - saggi rapidi di facile utilizzo presso il punto di assistenza/cura) o in versioni più sensibili su piattaforma analitica ad alta efficienza. Essi stanno trovando un largo utilizzo per lo screening a livello di gruppi specifici di soggetti, anche in relazione al grande vantaggio di un costo e di un tempo di esecuzione molto ridotti. Deve essere sottolineato e considerato che, per definizione, essi soffrono di una ridotta sensibilità soprattutto all'inizio del decorso dell'infezione rispetto alla diagnosi molecolare. Data la variabilità delle cariche virali nei pazienti affetti da COVID-19, i test rapidi di rilievo dell'antigene possono non rilevare casi quando la carica virale è bassa. Tuttavia, se utilizzati correttamente, in un contesto a bassa prevalenza questi test dovrebbero essere in grado di rilevare un caso altamente contagioso.

La sensibilità e la specificità clinica, e non solo la sensibilità e la specificità analitica, dovrebbero comunque essere stabilite con cura per ogni singolo test utilizzato.

■ DIAGNOSI INDIRETTA

Per la rilevazione di anticorpi anti-SARS-CoV-2, al momento sono disponibili saggi che utilizzano tecniche di immunocromatografia, immunoenzimatica (EIA) o chemiluminescenza (CLIA). Il primo tipo, spesso definito rapido e caratterizzato da una sensibilità e specificità più bassa, potrebbe essere utilizzato in particolari situazioni evitando il ricorso al laboratorio. Gli altri due, solitamente quantitativi, debbono

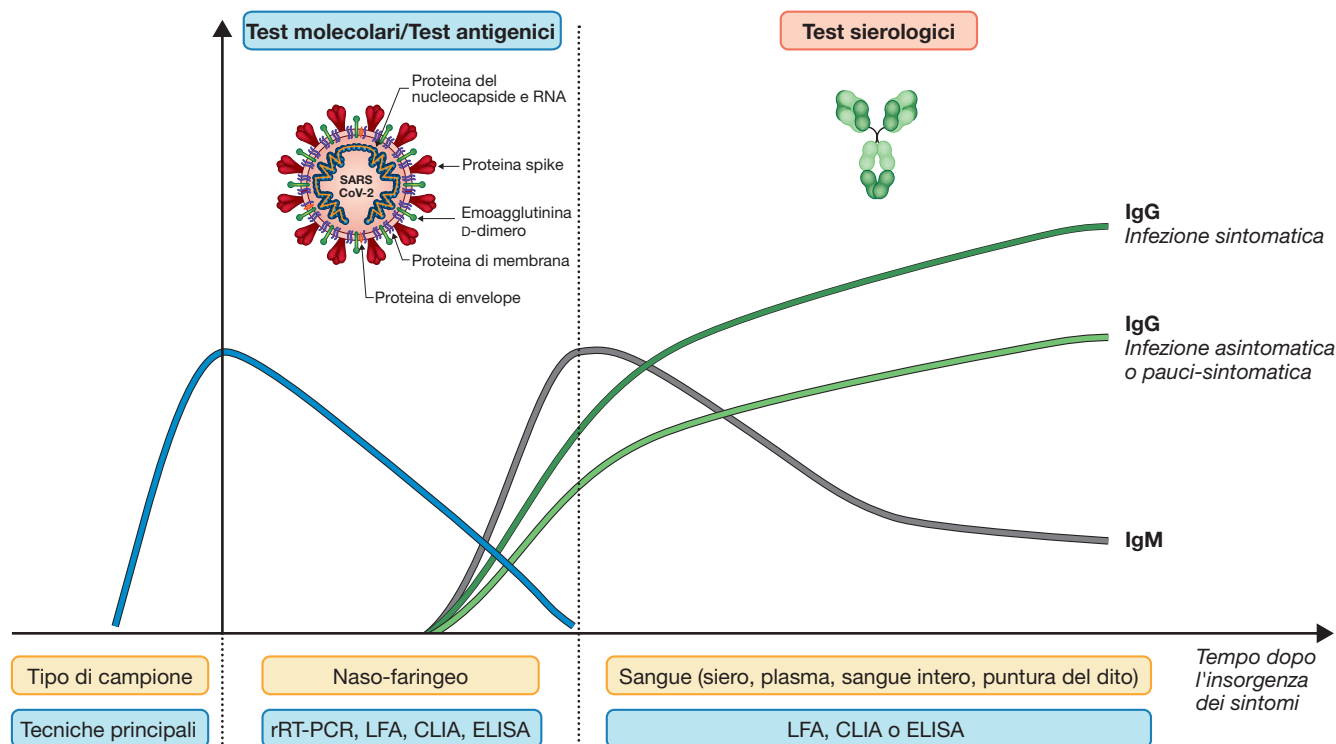


Figura 22 Diagnosi di laboratorio e cinetica dei marcatori virologici durante l'infezione da SARS-CoV-2. CLIA; chemiluminescenza; ELISA, test di immunoassorbimento enzimatico; IgG, immunoglobuline di tipo G; IgM, immunoglobuline di tipo M; LFA, test a flusso laterale; RNA, acido ribonucleico; rRT-PCR, reazione a catena della polimerasi di trascrizione inversa in tempo reale; ?, la persistenza della risposta umorale è ancora oggetto di studio. (Modificata da G. Lippi, A.R. Horvath, A. Khosrow Adeli, *Editorial and Executive Summary: IFCC Interim Guidelines on Clinical Laboratory testing during the COVID-19 Pandemic, Clin Chem Lab Med, 58(12):1965-1969, 2020.*)

essere eseguiti in laboratorio e sono in genere caratterizzati da un'elevata sensibilità e specificità. Esistono molti test con sensibilità e specificità diverse e, al momento in cui scriviamo, le loro caratteristiche non sono state confrontate in maniera conclusiva in studi affidabili. Inoltre, la maggior parte dei test che vengono correntemente utilizzati deve essere ancora validata da un punto di vista della sensibilità e specificità clinica.

La risposta anticorpale a SARS-CoV-2 può essere rilevata nella quasi totalità dei soggetti infetti sintomatici in un periodo variabile (7-19 giorni) dopo la comparsa dei sintomi. Sebbene non sia tuttora definito per quanto tempo questa risposta umorale venga mantenuta e se essa provveda a una protezione assoluta contro la re-infezione, alcuni studi hanno evidenziato che essa dura almeno 6 mesi e che i pazienti asintomatici o paucisintomatici possono non sviluppare affatto anticorpi o che il titolo anticorpale è diminuito molto rapidamente. Ciò non è del tutto inaspettato se si considera che anche l'immunità protettiva ai coronavirus umani associati ad affezioni respiratorie è soggetta a un decadimento nel corso dei mesi/anni. La riduzione e la successiva scomparsa di anticorpi non implica necessariamente che l'individuo non sia più protetto da una reinfezione o, forse, dalla riattivazione di un'infezione apparentemente "guarita", perché il sistema immunitario potrebbe aver sviluppato una memoria immunologica per altri determinanti della risposta immunitaria pronti a innescare una risposta pronta ed efficace qualora il soggetto dovesse rientrare in contatto con gli stessi antigeni.

Alcuni test strumentali sono in grado di rilevare l'anticorpo diretto contro l'anti-recettore virale, la proteina S, in particolare contro il dominio che lega il recettore cellulare. Questi test forniscono dati che, in una certa misura, possono essere paralleli a quelli ottenuti con un test di neutralizzazione standard ma, è opinione di chi scrive che i risultati non possono essere direttamente estrapolati.

Poiché gli anticorpi compaiono dopo l'insorgenza della malattia, i test sierologici sono di scarsa utilità per la diagnosi precoce dell'infezione. Allo stato attuale delle conoscenze, il test sierologico supporta la gestione clinica solo in alcuni contesti assistenziali specifici, poiché può aiutare a diagnosticare casi di COVID-19 in pazienti in "area grigia", per esempio affetti da polmonite interstiziale ma tampone-negativi. Il test è utile an-

che per identificare infezioni asintomatiche. A questo proposito, i saggi indiretti sono economici, facili da usare, abbastanza affidabili e quindi particolarmente adatti a scopi diagnostici e studi di massa; il loro utilizzo potrebbe fornire una stima migliore della reale prevalenza dell'infezione e della circolazione del virus nella popolazione.

Il saggio degli anticorpi viene utilizzato comunemente e, a giudizio di chi scrive, impropriamente per "verificare" la protezione del soggetto dopo vaccinazione. In questo caso la presenza degli anticorpi anti-S dimostra soltanto l'avvenuta vaccinazione ma non ha alcuna relazione certa con la protezione dall'infezione e malattia. A questo proposito è utile specificare che la risposta anticorpale anti-S, al contrario della risposta anticorpale anti-N, non è esclusiva della vaccinazione ma ovviamente si può sviluppare anche a seguito di un'infezione naturale. In sostanza, per distinguere la vaccinazione dall'infezione nell'individuo vaccinato occorre dedicare l'attenzione alla risposta anticorpale diretta verso antigeni diversi dalla proteina S, per esempio anti-proteina N.

La **Figura 22** descrive sommariamente la cinetica di comparsa dei principali marcatori utili alla diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2.

LABORATORIO DI CHIMICA CLINICA ED EMATOLOGIA

È del tutto evidente che nei pazienti affetti da COVID-19 si assiste a un'alterazione di vari parametri biochimici. Particolare attenzione deve essere dedicata ai marcatori di infezione e ai marcatori in qualche misura predittivi della severità della malattia, espressione della cosiddetta "tempesta citochinica". Altri marcatori possono essere indicativi di complicanze infettive, cardiache e renali. La linfopenia e in particolare l'aumento del rapporto neutrofililinfociti rappresentano due dei segni distintivi di COVID-19 e possono essere rilevati sin dalle prime fasi dell'infezione, così come l'aumento di lattato deidrogenasi (LDH), D-dimero, transaminasi AST e ALT, ferritina può essere espressione dell'infiammazione sistemica e del danno dell'endotelio vascolare. A questi marcatori vanno aggiunti i marcatori di routine di patologie preesistenti, che rappresentano fattori prognostici di evoluzione severa della COVID-19.

La **Tabella 13** riassume i principali test diagnostici che vengono utilizzati per monitorare la severità della malattia nei pazienti COVID-19.

TABELLA 13 Test diagnostici per il monitoraggio della malattia nei pazienti infetti SARS-CoV-2

- Esame emocromocitometrico
- Formula leucocitaria
- Velocità di eritrosedimentazione (VES)
- Proteina C-reattiva (PCR)
- D-dimero
- Fibrinogeno
- Ferritina
- Interleuchina 6 (IL-6)
- Procalcitonina
- Lattato deidrogenasi (LDH)
- International Normalized Ratio (INR)
- Tempo di tromboplastina parziale (PTT)
- Albuminemia
- Aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT)
- Creatinichinasi (CK)
- Pannello metabolico (glicemia, creatinemia, colesterolemia ecc.)
- Peptide natriuretico cerebrale (BNP)
- Troponina miocardica

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

- Alexandersen S, Chamings A, Bhatta TR. SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNAs in diagnostic samples are not an indicator of active replication. *Nat Commun.* 2020 Nov 27; 11(1):6059.
- Antonelli G, Stefani S, Pistello M. SARS-CoV-2 diagnostics: Some reflections on current assays. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021 Feb; 99(2):115237.
- Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, Jebbink MNF, Matser A, Kinsella CM, Rueda P, Ieven M, Goossens H, Prins M, Sastre P, Deijs M, van der Hoek L. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med.* 2020 Nov; 26(11):1691-1693.
- Manabe YC, Sharfstein JS, Armstrong K. The Need for More and Better Testing for COVID-19. *JAMA.* 2020 Nov 13.
- Robson F, Khan KS, Le TK, Paris C, Demirbag S, Barfuss P, Rocchi P, Ng WL. Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting. *Mol Cell.* 2020 Sep 3; 79(5):710-727.
- Turriziani O, Sciandra I, Mazzuti L, Di Carlo D, Bitossi C, Calabretto M, Guerizio G, Oliveto G, Riveros Cabral RJ, Viscido A, Falasca F, Gentile M, Pietropaolo V, Rodio DM, Carattoli A, Antonelli G. SARS-CoV-2 diagnostics in the virology laboratory of a University Hospital in Rome during the lockdown period. *J Med Virol.* 2021 Feb; 93(2):886-891.
- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Oct 28:1-16.

7 TRATTAMENTO

Roberto Cauda

Il progressivo affinarsi delle conoscenze sulle caratteristiche cliniche della COVID-19 e sui suoi aspetti patogenetici ha permesso di identificare una strategia terapeutica che prevede l'impiego di una serie di farmaci a diversa attività. In particolare, sono stati impiegati nei pazienti COVID-19 i seguenti farmaci:

1. a potenziale attività antivirale contro SARS-CoV-2;
2. ad attività profilattica/terapeutica contro le manifestazioni trombotiche;
3. in grado di modulare la risposta immunitaria;
4. infusioni di plasma mirate al trasferimento di anticorpi neutralizzanti il coronavirus, in grado di bloccarne il legame al suo recettore espresso sulle cellule umane (ACE2);
5. farmaci (ancora non registrati) che bloccano l'ingresso del virus nella cellula (anticorpi monoclonali).

Al momento, esistono larghi margini d'incertezza circa l'efficacia dei diversi farmaci, soprattutto in rapporto alla fase di malattia e alla gravità delle manifestazioni cliniche presentate dai malati. Per questo motivo, le Agenzie regolatorie nazionali (AIFA) e internazionali (FDA, EMA) raccomandano, quando possibile, che l'impiego di questi farmaci venga attuato secondo le regole dei *clinical trials* al fine di definire in maniera conclusiva il loro ruolo nella COVID-19.

Come già ricordato nella sezione "Manifestazioni cliniche", il decorso dell'infezione si può considerare diviso in tre fasi. La fase iniziale, fase 1, si caratterizza per il legame di SARS-CoV-2 ad ACE2 e la penetrazione con replicazione del virus all'interno delle cellule dell'ospite. Questa fase ha come corrispettivo clinico la possibile presenza di sintomi quali febbre, tosse secca, astenia; nella maggioranza dei casi il sistema immunitario dell'ospite riesce a bloccare l'infezione e si ha un'evoluzione benigna della malattia. Le fasi 2 e 3 si caratterizzano per un aggravamento clinico caratterizzato da dispnea e altre manifestazioni legate alla polmonite, sino all'insufficienza respiratoria (*acute distress respiratory syndrome*, ARDS), oltreché da un quadro di iperinflamazione. Il malato critico (fase finale) presenta un'invasione generalizzata del virus con coinvolgimento e compromissione di molti organi (*multiple organ failure*, MOF).

I farmaci attualmente considerati per il trattamento dei pazienti COVID-19 sono di seguito trattati.

■ CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi sono dotati di un potente effetto antinfiammatorio, anche se il loro impiego in pazienti affetti da COVID-19, MERS, SARS è stato oggetto di iniziale incertezza, da un lato per la mancanza di studi controllati randomizzati che ne validassero l'impiego, dall'altro per il timore di una possibile loro azione pro-infettiva.

L'attuale indicazione del desametasone e degli altri glucocorticoidi è per i pazienti gravi che ricevono ossigeno o che hanno un supporto ventilatorio. Al contrario questi farmaci non vanno somministrati né per la prevenzione né per il trattamento delle forme a lieve o moderata gravità. Questa indicazione è supportata da trial e da meta-analisi che hanno indicato una ridotta mortalità a 28 giorni nei pazienti che hanno ricevuto corticosteroidi rispetto a quanti avevano ricevuto o placebo o nulla. Un analogo beneficio non si è dimostrato nei pazienti che non richiedevano l'ossigeno terapia o il supporto ventilatorio. La maggioranza degli studi sono stati condotti con il desametasone, dal momento che idrocortisone e metilprednisolone sono stati impiegati in un minor numero di trial clinici a bassa numerosità che, in alcuni casi, non hanno indicato una chiara efficacia in termini di miglioramento della prognosi. I pazienti che ricevono glucocorticoidi devono essere attentamente monitorati per gli eventi avversi, quali iperglicemia e un aumentato rischio infettivo.

Le linee guida di diversi organismi nazionali e internazionali (AIFA, OMS, NIH, IDSA), in maniera concorde, pur riconoscendo la validità e il beneficio dei corticosteroidi, non ne raccomandano l'impiego nei soggetti ospedalizzati con COVID-19 senza ipossiemia e, quindi, che non richiedono ossigenoterapia.

■ BARICITINIB

Il baricitinib è un inibitore della janus chinasi (JAK) utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide che, oltre agli effetti immunomodulatori, sarebbe dotato di un potenziale effetto antivirale che interferisce con l'entrata del virus. Viene suggerito l'uso di questa molecola in pazienti che richiedono alti flussi di ossigeno o una ventilazione non invasiva o in pazienti che ricevono bassi flussi di ossigeno ma ad alto rischio di progressione nonostante la terapia con desametasone. Non essendo noti gli effetti di un eventuale co-somministrazione con inibitori di IL-6 non si consiglia l'uso contemporaneo. Il farmaco è stato autorizzato sia da *NIH COVID-19 Treatment Guidelines Panel* sia da EMA in associazione con remdesivir. Recenti studi suggeriscono che il baricitinib può avere un effetto favorevole sulla mortalità in pazienti con malattia grave anche se già in trattamento steroideo. Questo effetto sulla mortalità è maggiore nei pazienti che erano sotto alti flussi di ossigeno o a ventilazione non invasiva rispetto a chi non era in ossigeno terapia o riceveva bassi flussi. Precedenti studi avevano indicato un effetto positivo del baricitinib in associazione al remdesivir nei pazienti sotto alti flussi di ossigeno o in ventilazione non invasiva.

■ TOCILIZUMAB E ALTRI INIBITORI DI IL-6

La spiccata infiammazione che si verifica nelle fasi più avanzate della malattia COVID-19 e di cui l'elevazione di alcuni marker come i d-dimeri della ferritina e le citochine proinfiammatorie come IL-6 sono l'espressione a livello sierico può essere suscettibile di un blocco da parte di agenti specifici che agiscono sul recettore IL-6, come tocilizumab e sarilumab, o che direttamente inibiscono l'IL-6, come siltuximab. Il tocilizumab viene somministrato a pazienti che, già in trattamento steroideo, hanno un peggioramento della condizione respiratoria e una progressiva maggiore richiesta di ossigeno, e come il baricitinib (con il quale non si associa) deve essere usato con cautela nei soggetti immunocompromessi. Le linee guida per l'impiego del tocilizumab presentano alcune differenze. *NIH COVID-19 Treatment Guidelines Panel* suggeriscono l'uso di tocilizumab associato al desametasone in pazienti di recente ospedalizzazione che siano sotto alti flussi di ossigeno ricoverati in terapia intensiva da 24 ore o che abbiano marcatori di infiammazione particolarmente elevati. Le linee guida IDSA suggeriscono l'aggiunta di tocilizumab ai corticosteroidi in pazienti ospedalizzati e che abbiano marcatori elevati. Il National Health Service del Regno Unito suggerisce l'aggiunta di tocilizumab e desametasone in pazienti con COVID-19 grave, ipossici che richiedono ossigenoterapia e che abbiano marcatori di infiammazione elevati. Una meta-analisi di 8 trial randomizzati ha indicato che il tocilizumab ha un positivo effetto nel ridurre la mortalità sia nei confronti del placebo che della terapia standard. Analoghi risultati, anche se il numero degli studi è nettamente minore, si sono osservati utilizzando sarilumab. Va anche però segnalato che alcuni trial non hanno identificato un beneficio così netto sulla mortalità o su altri aspetti clinici nei pazienti trattati con tocilizumab. Anche se non si comprendono appieno le ragioni di questa disparità di risultati, è possibile che incidano: la differenza nelle casistiche di una differente distribuzione di pazienti; il diverso impiego di steroidi; il diverso livello dei marcatori infiammatori. Recentemente l'OMS ha incluso tra le terapie di COVID-19 tocilizumab e sarilumab. Non si sono osservati particolari effetti avversi gravi nei pazienti in trattamento con gli inibitori di IL-6.

■ REMDESIVIR

Il remdesivir è un analogo nucleotidico che ha mostrato *in vitro* un'attività nei confronti di SARS-CoV-2. Anche se si sono osservati risultati favorevoli nei pazienti con COVID-19 grave, l'impiego ottimale di questo farmaco rimane ancora controverso. Le linee guida WHO non ne consigliano l'uso mancando una chiara evidenza di un miglioramento

a livello della mortalità o della necessità di ventilazione meccanica nei pazienti ospedalizzati; altri come IDSA e NIH ne suggeriscono l'uso in pazienti ospedalizzati che richiedono l'ossigenoterapia. FDA ha approvato l'impiego nei soggetti a partire dai 12 anni indipendentemente dalla gravità di malattia. AIFA ha indicato l'uso nei pazienti con polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia che non richiedono alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO. I risultati di trial randomizzati non hanno dimostrato un chiaro beneficio dell'impiego di remdesivir nei pazienti ospedalizzati e una meta-analisi di 4 trial che hanno incluso 7000 pazienti trattati con remdesivir non ha riscontrato una riduzione della mortalità o della necessità della ventilazione meccanica rispetto al placebo o alla terapia standard. Una possibile critica a questi risultati potrebbe essere che i trial hanno incluso pazienti senza una stratificazione in base alla gravità e quindi il beneficio sulla mortalità in pazienti che richiedevano bassi flussi di ossigeno poteva non essere evidenziato. Il trial *WHO Solidarity* condotto su oltre 2500 pazienti non ha mostrato alcun beneficio, anche se un trend verso una minore mortalità si è notato con remdesivir in pazienti che non erano in ventilazione meccanica. Tutti gli studi sopra segnalati hanno valutato un trattamento di 10 giorni di remdesivir. È verosimile che analoghi risultati si ottengano con un trattamento di 5 giorni. In uno studio randomizzato che ha riguardato circa 400 pazienti con una forma grave di COVID-19, il miglioramento e la dimissione a 14 giorni erano superiori nei soggetti che avevano ricevuto 5 giorni di trattamento rispetto a 10 giorni. Il trattamento con remdesivir nelle forme non gravi di COVID-19 ha un effetto modesto.

Gli effetti collaterali di remdesivir sono nausea, vomito e innalzamento delle transaminasi.

■ TERAPIE CON ANTICORPI MONOCLONALI DIRETTI CONTRO SARS COV-2

Le terapie più moderne si indirizzano all'impiego di anticorpi monoclonali diretti nei confronti di epitopi virali importanti per l'instaurarsi dell'infezione da SARS-CoV-2. Studi condotti nell'animale utilizzando bamlanivimab avevano mostrato buoni risultati nel modello animale, ma quando è stato impiegato in pazienti COVID-19 ambulatoriali per ridurre il rischio di ospedalizzazione, esso non ha fornito risultati favorevoli univoci, tanto che il panel delle linee guida IDSA si è espresso contro l'impiego routinario del solo bamlanivimab nei pazienti ambulatoriali con COVID-19. Lo stesso panel raccomanda l'esecuzione di studi clinici controllati nel caso si utilizzino anticorpi monoclonali disponibili. Oltre al bamlanivimab sono stati introdotti altri anticorpi monoclonali tutti diretti verso la spike, quali casirivimab e imdevimab. Questi anticorpi sono stati prodotti sulla base delle caratteristiche dello spike legate al virus circolante nel 2020 e per questo tutti in qualche modo presentano una riduzione più o meno marcata nei confronti delle nuove varianti del virus. Recentemente sono stati descritti 4 nuovi anticorpi monoclonali di cui 2 "ultrapotenti", cioè neutralizzanti a concentrazioni nanomolari, diretti contro SARS-CoV-2 e attivi contro le varianti. Dagli studi finora condotti, sostanzialmente emerge che l'efficacia degli anticorpi monoclonali nel prevenire le forme gravi di malattie si verifica se vengono somministrati precocemente, e quindi in pazienti non ospedalizzati, usualmente entro 3 giorni dalla comparsa dei sintomi e se somministrati in associazione in modo da bloccare il virus in due diversi epitopi. Attualmente sono disponibili le seguenti associazioni bamlanivimab + etesevimab e carisivimab + imdevimab. AIFA ha autorizzato l'impiego di queste associazioni in soggetti non ospedalizzati, specie se > 65 anni, non in ossigenoterapia, che, pur avendo una malattia lieve/moderata, risultano ad alto rischio di sviluppare una malattia grave.

■ NUOVI FARMACI ANTI COVID-19

Sono attualmente in corso sperimentazioni con l'impiego degli inibitori delle proteasi virali che ostacolando la maturazione delle proteine di SARS-CoV-2 e ne impediscono la diffusione nell'organismo. Questi farmaci, potranno essere, se efficaci, impiegati per il trattamento dei pazienti sintomatici. Iniziali sperimentazioni condotti nell'animale hanno dato risultati positivi.

■ EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE

Da tempo l'uso di eparina a basso peso molecolare (enoxaparina) è raccomandata nella profilassi degli eventi tromboembolici nel paziente non chirurgico con infezione respiratoria acuta allettato o con ridotta mobilità, in assenza ovviamente di controindicazioni.

Il razionale dell'impiego nei pazienti affetti da COVID-19 delle eparine a basso peso molecolare è legato alla presenza di un quadro clinico ingravescente, che insorge tardivamente rispetto all'esordio a seguito della "tempesta citochinica" e a cui si associano ipomobilità, iperattività piastrinica e un possibile effetto trombogenico del virus. Tutto questo può rappresentare un fattore prognostico negativo che determina a livello polmonare quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi, lesioni queste bene evidenziate a livello autoptico, che possono portare a un'evoluzione verso la fibrosi polmonare.

Un recente studio retrospettivo cinese condotto in 180 pazienti COVID-19 ha evidenziato che l'impiego di enoxaparina è associato a una minore mortalità nel gruppo con D-dimero > 2mg/L.

Per questo motivo, le linee guida nazionali e internazionali raccomandano l'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare per la profilassi degli eventi tromboembolici nei pazienti ospedalizzati. Per stimare il rischio di tromboembolismo venoso si può utilizzare il *Padua Prediction Score* (Tabella 14).

■ PLASMA DI CONVALESCENTE

Si è ipotizzato che il plasma di convalescente, avendo un alto titolo di anticorpi neutralizzanti, poteva avere, se somministrato precocemente, un qualche effetto positivo nel prevenire le forme gravi di malattia. Studi iniziali non controllati avevano confermato questa ipotesi, anche se successivi trial randomizzati non hanno dimostrato alcun beneficio clinico. Pertanto, sulla base di questi dati non ci sono evidenze che supportino l'impiego del plasma iperimmune di convalescente nella terapia di COVID-19.

■ ALTRE TERAPIE

Ci sono alcuni farmaci noti da tempo per i quali è stata ipotizzata e dimostrata una certa azione antivirale e immunomodulante e che sono stati per questo proposti per l'utilizzo in pazienti con COVID-19. Verranno qui brevemente trattati.

TABELLA 14 Padua Prediction Score

Condizioni	Score
Neoplasia attiva	+3
Storia personale di TEV (no TVS)	+3
Ipomobilità > 3 giorni (allettato ma va in bagno)	+3
Trombofilia nota (difetti di antitrombina, proteina C o S, fattore V di Leiden, mutazione G20210A della protrombina, sindrome da anticorpi antifosfolipidi)	+3
Trauma e/o chirurgia recente (< 1 mese)	+2
Età > 70 anni	-1
Insufficienza cardiaca o respiratoria	+1
Infarto miocardico acuto o stroke	+1
Infezione acuta e/o patologia reumatica	+1
Obesità (BMI > 30)	+1
Trattamento ormonale in atto	+1
Gravidanza in atto	+1
Punteggio totale	> 4 alto rischio < 4 basso rischio

Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; TEV, tromboembolia venosa; TVS, trombosi venosa superficiale.

IDROSSICLOROCHINA/CLOROCHINA. Dopo alcuni iniziali studi osservazionali, con risultati positivi sulla riduzione della mortalità, una serie di studi randomizzati controllati non sono stati in grado di dimostrare una riduzione della mortalità nei pazienti ospedalizzati. Per questo motivo attualmente l'idrossiclorochina/clorochina non vengono più somministrate, anche in ragione dei possibili effetti collaterali a livello cardiaco rappresentati da allungamento del QT e dalle aritmie. Resta ancora da definire, anche se al momento mancano studi che lo supportino, un possibile impiego di idrossiclorochina/clorochina quale terapia domiciliare in pazienti non ospedalizzati.

FAVPIRAVIR. Si tratta di un inibitore dell'RNA polimerasi utilizzato in passato per il trattamento dell'influenza. Gli studi che sono stati condotti utilizzando questa molecola non hanno dato risultati positivi per il trattamento di COVID-19.

INTERFERONI. Gli interferoni, in particolare l'interferone beta, sono in grado di inibire la replicazione di SARS-CoV-2 in vitro e un difetto di produzione di interferone è stato segnalato in pazienti COVID-19 nei quali sono stati talora identificati autoanticorpi che neutralizzano gli interferoni. Tuttavia, i risultati degli studi sembrano non indicare un chiaro beneficio del trattamento con interferone nei pazienti COVID-19 gravi. Uno studio iniziale ha suggerito che l'impiego di interferone beta per via aerosolica potrebbe accelerare la guarigione, anche senza avere effetto sulla gravità di malattia o evento morte.

INIBITORE DELL'INTERLEUCHINA 1. L'interleuchina 1 è una citochina proinfiammatoria che si associa alle forme gravi di COVID-19 e che può essere bloccata da un inibitore rappresentato da anakinra. Uno studio randomizzato controllato non ha mostrato però un reale beneficio clinico in termini di ventilazione meccanica ed evento morte.

ALTRI AGENTI IMMUNOMODULATORI. Gli inibitori delle citochine, delle chinasi del complemento delle bradichinine e di CSF sono stati oggetto di valutazione anche se i dati al momento non ne supportano l'uso nei pazienti.

LOPINA VIR – RITONAVIR. Dopo un iniziale impiego in terapia nelle prime fasi della pandemia, numerosi studi controllati non hanno dimostrato alcuna efficacia e per questo motivo questa associazione non viene più impiegata nel trattamento di pazienti COVID-19.

AZITROMICINA. Diversi studi randomizzati e anche osservazionali non hanno dimostrato alcuna efficacia del trattamento con azitromicina, da sola o in combinazione con idrossiclorochina.

IVERMECTINA. Una meta-analisi di 16 studi controllati nei quali veniva impiegata ivermectina non ha dimostrato chiari effetti su mortalità, necessità della ventilazione meccanica e durata dell'ospedalizzazione; per questo motivo non viene consigliato l'uso di questa molecola.

VITAMINA D. Anche se l'apporto di vitamina D può esser utile nei pazienti con COVID-19, non vi sono dati che ne supportino l'impiego ad alte dosi per il trattamento di questa malattia.

ANTIBIOTICI. In considerazione della bassa incidenza di sovrapposizione batterica nei pazienti COVID-19, la terapia antibiotica non viene consigliata, se non per i pazienti che presentano quadri radiologici e segni laboratoristici suggestivi di una forma batterica; ciò anche per limitare l'impatto sull'antibiotico-resistenza.

I pazienti che sviluppano una grave insufficienza respiratoria sono sottoposti a terapia ventilatoria assistita sia di tipo non invasivo che invasivo o ECMO. Particolarmente efficace ai fini prognostici si è rivelata la pronazione supina dei pazienti in ventilazione assistita. Gli aspetti relativi alle terapie intensive non vengono però qui descritti perché esulano dalle finalità del presente capitolo.

Infine, dal momento che era stato segnalato un potenziale rischio di aggravamento dall'assunzione di farmaci ACE2-inibitori nei pazienti COVID-19 con ipertensione arteriosa che assumevano tale terapia, sono stati condotti adeguati studi controllati randomizzati che hanno permesso di escludere in maniera definitiva l'associazione fra terapia con ACE2-inibitori o sartani e rischio di ricovero o morte per COVID-19.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

RECOVERY Collaborative Group, Horby P et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19- Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25; 384(8):693-704.

Guidelines NIH: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>

WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>

National Health Services. Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults). February 17, 2021. <https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103144>

8 COVID-19 PEDIATRICA

Andrea Pession

■ EPIDEMIOLOGIA

I primi casi di COVID-19 pediatrici sono comparsi all'inizio di gennaio 2020 a Wuhan, in Cina. I casi pediatrici (0-19 anni) di COVID-19, nel nostro Paese, rappresentano il 14,9% di tutti i casi confermati, con un 5,4% tra 0 e 9 anni e un 9,5% tra 10 e 19 anni. Su scala mondiale, questa popolazione ammonta a circa l'8% del totale dei casi confermati, con una distribuzione per classe d'età che aumenta progressivamente dall'età neonatale a quella adolescenziale, con la metà dei casi che si verifica in minori di età compresa tra 1 e 14 anni, mentre sono rari i casi nel primo anno di vita. Si può dunque affermare che quelle pediatrica e adolescenziale sono le fasce d'età meno colpite dalla malattia, anche se una maggiore copertura vaccinale della popolazione adulta e una copertura vaccinale ancora minima della fascia d'età 12-15 e 16-19, stanno inducendo un aumento relativo di incidenza nel minore.

Non è stata osservata alcuna differenza di genere, se non una lieve prevalenza di maschi tra le forme asintomatiche.

Anche i tassi di ospedalizzazione nei bambini sono significativamente inferiori rispetto a quelli degli adulti (8,0 per 100.000 abitanti), coerentemente con il fatto che i bambini presentano di norma una malattia meno grave rispetto agli adulti.

I bambini con COVID-19 presentano caratteristiche di infezioni di tipo familiare e un periodo di incubazione più lungo rispetto agli adulti.

In età pediatrica la fonte di infezione prevalente è l'ambiente domestico con il 65% dei casi, seguito da quello comunitario di gioco o scuola nel 14% e nel 2% dei casi rispettivamente.

L'ipotesi che i/le bambini/e possano essere dei diffusori silenti del virus è stata supportata da uno studio pubblicato su *The Lancet Infectious Diseases*, da cui è emerso che i soggetti d'età inferiore ai 10 anni hanno la stessa probabilità degli adulti di contrarre l'infezione, ma minore probabilità di sviluppare sintomi gravi.

Per quanto concerne i dispositivi di protezione individuale, le mascherine non sono obbligatorie per i bambini al di sotto dei 6 anni, così come per i bambini con forme di disabilità non compatibili con l'uso continuativo di esse e per i loro caregiver.

Studi recenti hanno rilevato che in età pediatrica la malattia è completamente asintomatica nel 4,4%, lieve o moderata nel 94,1%, grave e/o critica nel restante 1,5%.

Il decorso è tale da richiedere assistenza in terapia intensiva nel 5% circa dei casi, prevalentemente per polmonite, con maggiori complicazioni nei bambini di età inferiore a 1 anno, dei quali il 10% presenta malattia grave o critica.

La percentuale di letalità è vicina allo 0. In Italia ad oggi, nella fascia d'età 0-19, si registrano 27 decessi su 610.268 casi, per un tasso pari a 0,00004%.

L'età sembra essere l'unico fattore prognostico predittivo di un decorso sintomatico dell'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini e negli adolescenti. Le forme sintomatiche sono infatti prevalenti nei soggetti con < 1 anno di vita, di cui solo 1/5 dei casi supera l'infezione senza segni e sintomi, mentre la fascia meno esposta a sviluppare malattia risulta essere quella tra i 6 e i 12 anni, in cui 2/3 dei casi positivi è asintomatico e 1/4 sviluppa una forma lieve/moderata.

L'età mediana alla diagnosi è intorno ai 9 anni e il tempo mediano dall'esordio del quadro clinico alla diagnosi è di soli 2 giorni, con la maggior parte dei casi diagnosticati entro 7-10 giorni dalla comparsa del primo sintomo.

Le comorbidità (patologie respiratorie croniche, obesità, patologie tumorali, renali, cardiache, prematurità o altro) così come la carica virale, bassa nella quasi metà dei casi, non sembrano correlare in maniera significativa con la probabilità di sviluppo di una forma sintomatica e/o con la sua gravità.

La maggior parte dei bambini, a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2, non sviluppa alcun sintomo o solo sintomi lievi, ma una percentuale che varia dallo 0 al 27% dei minori che contraggono la COVID-19 possono avere sintomi, che si protraggono per oltre 28 giorni dall'esordio e perdurano talora per mesi dopo l'infezione iniziale, compatibili con la diagnosi di "long COVID". L'evidenza del primo studio sul COVID prolungato nei bambini suggerisce che più della metà dei bambini di età compresa tra i 6 e i 16 anni che contraggono il virus ha almeno un sintomo che dura più di 120 giorni, con il 42,6% compromesso da questi sintomi durante le attività quotidiane.

Comunque, di regola in soggetti sani ci vogliono pochi giorni o settimane per recuperare dal COVID-19, e la maggior parte dei soggetti otterrà un completo recupero entro 12 settimane.

Per quanto riguarda la COVID-19 in gravidanza, parto e puerperio, allo stato delle conoscenze si può affermare quanto segue.

1. Per le donne sane, in corso di gravidanza è sufficiente attenersi alle azioni di prevenzione primaria valide per tutta la popolazione, effettuando un tampone naso-faringeo solo in presenza di sintomi conclamati.
2. La trasmissione verticale intrauterina della SARS-CoV-2 sembra essere improbabile e l'infezione in corso di gravidanza non è associata a tassi più elevati di restrizione della crescita intrauterina e/o di parto pretermine.
3. Ad oggi non esistono indicazioni a eseguire il taglio cesareo d'elezione, cioè non motivato da altre cause, per le donne con sospetta infezione da SARS-CoV-2 o affette da COVID-19.
4. Il latte materno, in base alle attuali evidenze scientifiche, non viene ritenuto veicolo di trasmissione del virus da donne affette da COVID-19. L'allattamento al seno, al contrario, sembra essere sicuro e protettivo per il neonato, una volta adottate adeguate misure preventive del *rooming-in* con utilizzo dei normali dispositivi di protezione individuale da parte della madre. Secondo le indicazioni dell'OMS, la madre può continuare ad allattare, considerati i benefici dell'allattamento e il ruolo insignificante del latte materno nella trasmissione di altri virus respiratori. Per ridurre il rischio di trasmissione al neonato si raccomanda l'adozione delle procedure preventive, quali l'igiene delle mani e l'uso della mascherina durante la poppata. In caso di gravi condizioni cliniche materne può essere raccomandata la temporanea separazione della madre dal neonato. Quando possibile, è raccomandato il ricorso al latte materno spremuto.

L'assoluta mancanza di specificità del quadro clinico e la significativa percentuale di infezioni asintomatiche rendono particolarmente difficile lo screening basato sui sintomi per l'identificazione di SARS-CoV-2 nei bambini.

Sono infine necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo dei bambini nella pandemia in corso, non solo per valutare l'opportunità di una frequenza scolastica continuativa a prescindere dalla fase di diffusione dell'infezione, ma soprattutto per la prossima necessità di dare priorità ad alcuni gruppi quando saranno disponibili i vaccini COVID-19 con indicazione pediatrica.

Di certo la pandemia ha inciso in maniera determinante su alcuni aspetti sanitari di interesse pediatrico, che in parte sono stati evidenti e dimostrati:

1. riduzione delle comuni patologie trasmissibili,
2. riduzione della medicalizzazione dei bambini con quadri clinici minori pauci-sintomatici,
3. incremento dei fattori obesogeni da riduzione dell'attività motoria,
4. incremento dei quadri di disagio sociale da isolamento e/o dipendenza da videogiochi,
5. incremento del disagio sociale del minore con problemi di apprendimento o disabile;

e in parte meriteranno più approfondite prossime valutazioni:

1. ritardo nella diagnosi di importanti patologie complesse e/o croniche;
2. riduzione dell'adesione a programmi di trattamento e monitoraggio di malattie croniche e complesse;

3. incremento delle esperienze infantili avverse (abuso, negligenza e disfunzioni), specie per i bambini e i giovani delle comunità a basso reddito;
4. una maggiore attenzione alle abitudini e agli stili di vita familiari che, stante l'incremento del tempo trascorso in famiglia, finiscono per incidere maggiormente sulla crescita del minore e in particolare del bambino in età scolare.

Epidemiologicamente rilevante è il fenomeno delle conseguenze psicologiche. L'isolamento a casa durante l'emergenza da nuovo coronavirus ha causato l'insorgenza di problematiche comportamentali e sintomi di regressione nel 65% dei bambini di età inferiore ai 6 anni e nel 71% di quelli di età maggiore di 6 anni. Tra i disturbi più frequentemente evidenziati vi sono aumento dell'irritabilità, disturbi del sonno, disturbi d'ansia e anche disturbi del comportamento alimentare.

Pertanto, anche per l'età pediatrica, vi è una maggiore necessità di investimenti nei sistemi di assistenza ai giovani all'interno e all'esterno dell'assistenza sanitaria e della sanità pubblica per affrontare efficacemente le esperienze negative dell'infanzia e prevenirne le conseguenze a breve e lungo termine a livello sanitario e sociale ben oltre l'attuale crisi della sanità pubblica.

■ PATOGENESI

Le ragioni di un quadro clinico più lieve nella maggior parte dei bambini con COVID-19 non sono al momento chiare, ma esistono diverse plausibili spiegazioni patogenetiche riconducibili a peculiarità immunologiche, anatomiche e virologiche.

Innanzitutto, il bambino presenta una risposta immunologica al virus SARS-CoV-2 qualitativamente diversa rispetto agli adulti. Il sistema immunitario dei bambini e quello degli adulti, infatti, sono diversi, sia per quanto riguarda la composizione che la reattività funzionale. Inoltre, vi sono differenze nel sistema immunitario tra le diverse fasce dell'età pediatrica: neonato-lattante, età prescolare e adolescenza. L'evoluzione sembra aver dotato i bambini di una più spiccata capacità di risposta al "nuovo". Questo perché l'*aging*, un regime alimentare scorretto, l'immunosoppressione e le comorbidità che un adulto attraversa nel corso della vita, rendono il sistema immunitario meno "adattabile" a nuove stimolazioni antigeniche. Nel caso del SARS-CoV-2, per contenere l'infezione durante la prima settimana in cui si manifesta il picco di viremia, il sistema immunitario, ancor prima di cominciare a produrre anticorpi ad alta affinità contro il virus, grazie allo switch delle catene pesanti che avviene nelle *memory B cells* dei centri germinativi, produce una risposta mediante *natural antibodies*. Questi anticorpi naturali sono prodotti dall'immunità innata e da *IgM memory B cells*, ovvero una popolazione di linfociti particolarmente attivi e presenti nei bambini che si genera indipendentemente dallo sviluppo nei centri germinativi. Nei bambini queste *memory B cells CD 27dull* sono altamente adattabili ai nuovi antigeni, svolgendo un ruolo primario tra i meccanismi dell'immunità innata. Queste cellule inoltre producono anche una ingente quantità di interleuchina 10 (IL-10), un potente antinfiammatorio che riveste un ruolo fondamentale nel contenere e regolare la "tempesta citochinica" che consegue all'infezione e che genera il danno endoteliale, causa dell'insulto vascolare e polmonare della COVID-19.

Sempre riferita a meccanismi immunologici è anche l'azione protettiva che anticorpi indotti da altre recenti vaccinazioni peculiari dell'età pediatrica. In tal senso, dati preliminari sembrano riconoscere un valore protettivo dei vaccini contro difterite-tetano-pertosse (DTPa) per una relativa maggiore cross-reattività con il profilo antigenico del SARS-CoV-2. In questo modo, i bambini potrebbero risultare maggiormente protetti dalla SARS-CoV-2 attraverso l'immunità cross-reattiva provocata dalle vaccinazioni DTPa, supportando i programmi di protezione vaccinale della popolazione generale.

Un'altra possibile ragione per le infezioni lievi da COVID-19 nei bambini è di natura anatomica e da mettere in relazione alle differenze d'espressione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin converting enzyme 2*, ACE2), necessario per il legame e l'infezione da

TABELLA 15 Quadro clinico della COVID-19 in età pediatrica. Stadiazione

Quadro clinico	Segni e sintomi
Asintomatico	Mancanza di segni e sintomi clinici
Lieve	Flogosi delle alte vie respiratorie, febbre, tosse, faringodinia, stanchezza, mialgia
Moderato	Polmonite con febbre, tosse e TC toracica anomala, nessuna ipossiemia
Grave	Dispnea, cianosi centrale, saturazione di ossigeno < 92%
Critico	Sindrome da distress respiratorio acuto, shock, encefalopatia, infarto del miocardio o altre disfunzioni d'organo

SARS-CoV-2. Questo recettore, che si esprime nelle vie aeree, nei polmoni e nell'intestino, ma non nelle cellule immunitarie, presenta una minore espressione in età pediatrica.

Un'altra possibile spiegazione, di natura virologica, è la più alta frequenza di co-presenza di altri virus nella mucosa dei polmoni e nelle vie respiratorie, specie nei bambini della prima infanzia. Questo fatto, che potrebbe spiegare la limitata crescita di SARS-CoV-2 attraverso interazioni dirette tra virus e dunque competizione tra loro, sarebbe anche di supporto all'ipotesi di un collegamento tra la quantità di copie virali e la gravità della COVID-19.

Ancora, comunque, restano da chiarire aspetti rilevanti rispetto alla ridotta patogenicità del SARS-CoV-2 nei bambini. La malattia grave di COVID-19, infatti, è caratterizzata da tre fasi. Le fasi virale e polmonare sono seguite dalla fase finale iper-infiammatoria, che può portare alla sindrome da distress respiratorio acuto grave (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), alla compromissione della funzione cardiaca e alla morte. I bambini non sono meno soggetti a sviluppare l'ARDS durante le infezioni virali delle vie respiratorie rispetto agli adulti. Infatti, durante la pandemia influenzale H1N1 del 2009, l'età inferiore a un anno è stata un fattore di minore rischio significativo per lo sviluppo di una forma grave dell'infezione e dell'ARDS.

Saranno dunque necessari ulteriori studi per testare queste e altre ipotesi, valutandone il peso relativo, ma è chiaro che la comprensione delle ragioni di una malattia più lieve nei bambini fornirà importanti informazioni circa i più fini meccanismi patogenetici, suggerendo anche possibili strategie di protezione e possibili obiettivi per le terapie future.

Sempre correlata ad aspetti eziopatogenetici peculiari del bambino è anche una maggiore e prolungata eliminazione del virus con le feci, anche dopo la negativizzazione del tampone naso-faringeo. Tale caratteristica è dunque da tenere in considerazione per il ruolo che il bambino, specie se non autonomo, potrebbe rivestire nella diffusione dell'infezione, specialmente verso i caregiver.

Infine, è interessante notare come, per la COVID-19, potrebbe ripetersi quell'interessantissimo fenomeno epidemiologico segnalato nel 2003 a Hong Kong, dove, a seguito dell'epidemia di SARS, è stato diagnosticato un numero ridotto di casi di leucemia acuta linfoblastica in età pediatrica. Ciò a dimostrazione della rilevanza di una qualunque infezione virale come "*second-hit*", secondo l'ipotesi di Greaves, leucemogeno postnatale su un "*first-hit*" che si verifica prima della nascita con la generazione di un clone pre-leucemico con alterazioni geniche trasformanti, quale, per esempio, la traslocazione della fusione *ETV6-RUNX1*.

Da ultimo, rilevante è la possibilità che neonati affetti da immunodeficienza primitiva possano cosviluppare forme gravi di COVID-19 se affetti da suscettibilità genetica alle infezioni virali, per alterazioni di pathway dell'immunità innata o per fenocopie dovute ad autoanticorpi anti-IFN tipo I.

TABELLA 16 Segni e sintomi della COVID-19 in età pediatrica

Quadro clinico		Frequenza (%)
Apparato	Segni e sintomi	
Segni sistemici	Febbre	41,5-61,9
	Mialgie/stanchezza	5,1
	Irrequietezza	1,1
Respiratorio	Tosse	43,3-48,5
	Faringodinia/Edema del faringe	20,4-46,2
	Rinorrea	16,4
	Congestione nasale	15,3
	Tachipnea/dispnea	12,6-42,1
	Ipossipemia	1,8
	Dolore toracico	0,4
Cardiocircolatorio	Tachicardia	16,8-42,1
	Aritmie	16,7
	Miocardite	0,5-7,2
Gastrointestinale	Dolore addominale	34,7
	Nausea/Vomito	5,8-34,7
	Diarrea	6,6-32,7
Neurologico	Cefalea	16,8
	Anosmia/ageusia-disgeusia	4,0-9,8
	Sonnolenza	2,5
Cute	Eruzione cutanea	10,9
Muscolo-scheletrico	Artralgia	4,3

■ QUADRO CLINICO

Il quadro clinico tipico della COVID-19 nei bambini precedentemente sani è una malattia lieve o addirittura asintomatica in oltre la metà dei casi, con una mortalità praticamente inesistente (**Tabella 15**).

Il quadro clinico più frequentemente osservato è caratterizzato da segni e sintomi aspecifici quali febbre e sintomi respiratori, con tosse secca o lieve dispnea, tanto che in oltre la metà dei casi la diagnosi clinica è quella di polmonite. Sono stati però descritti anche segni e sintomi che colpiscono qualsiasi altro organo o sistema (**Tabella 16**).

L'ampio spettro di manifestazioni della COVID-19 può essere spiegato dalla distribuzione anatomica del recettore ACE2, sito di ingresso del SARS-CoV-2. ACE2, infatti, è altamente espresso in cellule alveolari polmonari, ma anche in cellule di intestino, cute, reni, cuore, vasi e organi immunitari.

La frequenza dei sintomi gastrointestinali, inizialmente ritenuti rari, è andata aumentando con la progressione della pandemia. Questo particolare profilo è di notevole interesse per i pazienti in età pediatrica, specialmente dopo le prime descrizioni di una complicanza quale la sindrome infiammatoria multisistemica (*multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C), precedentemente descritta come sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica temporalmente correlata a SARS-CoV-2 (*pediatric inflammatory multisystemic syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection*, PIMS-TS), simile alla malattia di Kawasaki e alla sindrome dello shock settico, in cui i sintomi gastrointestinali quali dolore addominale, vomito e/o diarrea sono prominenti.

I pazienti con MIS-C di solito si presentano con febbre persistente, dolore addominale, vomito, diarrea, eruzione cutanea, lesioni mucocutanee e, nei casi più gravi, insufficienza renale, ipotensione e shock. Sono costantemente presenti alterazioni laboratoristiche degli indici

TABELLA 17 Sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini: criteri e standard

Criteri necessari		Standard
Età		< 18 anni
Quadro clinico*	Febbre	T ≥ 38,0° C per ≥ 24 ore
	Segni laboratoristici di flogosi	Valori elevati di: proteina C-reattiva (PCR), velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES), fibrinogeno, procalcitonina, D-dimero, ferritina, lattato deidrogenasi (LDH) e/o interleuchina 6 (IL-6) Valori ridotti di albumina Alterazioni dell'esame emocromocitometrico: neutrofilia e linfopenia
	Evidenza di una malattia clinicamente grave	Clinica che richiede ospedalizzazione Coinvolgimento multisistemico (> 2 organi fra: cardiaco, renale, respiratorio, ematologico, gastrointestinale, dermatologico o neurologico)
Diagnosi alternativa possibile		Nessuna (con microbiologia negativa)
Eziologia da SARS-CoV-2**		Positivo per infezione attuale o recente da SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, sierologia o test antigenico Esposizione a un caso COVID-19 sospetto o confermato entro le 4 settimane precedenti la comparsa dei sintomi

* Alcuni individui possono soddisfare i criteri completi o parziali per la malattia di Kawasaki.

** Considerare MIS-C in qualsiasi morte pediatrica con evidenza di infezione da SARS-CoV-2.

di flogosi e, nella maggior parte dei pazienti, dei marcatori di laboratorio di danno cardiaco quali troponina, peptide natriuretico di tipo B (BNP) o proBNP. Alcuni pazienti sviluppano miocardite, disfunzione cardiaca e danno renale acuto. La MIS-C può iniziare dopo settimane dall'infezione da SARS-CoV-2, che talora può anche decorrere in maniera pauci-sintomatica o asintomatica. La prognosi peggiore (ECMO/Exitus) è associata a un breve intervallo tra l'insorgenza dei sintomi e la necessità di ospedalizzazione. I criteri per la diagnosi di MIS-C sono riportati nella **Tabella 17**.

Rispetto al rischio trombotico, i soggetti in età pediatrica, nelle prime fasi dell'infezione, presentano livelli elevati di fibrinogeno, D-dimero e PCR (tutti indicativi di uno stato altamente infiammatorio), oltre a un incremento del PT. A questo stato di ipercoagulabilità, comparabile a quello osservato negli adulti, tuttavia, non corrisponde un aumentato rischio di eventi tromboembolici sintomatici o aumento della mortalità ad essi correlato.

Come gli adulti, i bambini con COVID-19 grave possono sviluppare insufficienza respiratoria, miocardite, shock, insufficienza renale acuta, coagulopatia e insufficienza multiorgano. Altre complicanze, quali l'intussuscezione o la chetoacidosi diabetica, appaiono come peculiari dell'età pediatrica. I bambini infettati da SARS-CoV-2 sono anche a rischio di sviluppare la MIS-C.

Il quadro clinico della COVID-19 entra in diagnosi differenziale con molte patologie, prevalentemente infettive, comuni in età pediatrica e qui sinteticamente riportate nella **Figura 23**.

Per quanto concerne il long COVID, i sintomi possono includere stanchezza, difficoltà di concentrazione, dolori muscolari e articolari, mal di testa, aumentato bisogno di sonno o insonnia, cefalea, vertigini, convulsioni, allucinazioni, disturbi olfattivi e del gusto, problemi respiratori, palpazioni cardiache, manifestazioni cutanee, problemi gastrointestinali, nausea e dolore ai testicoli.

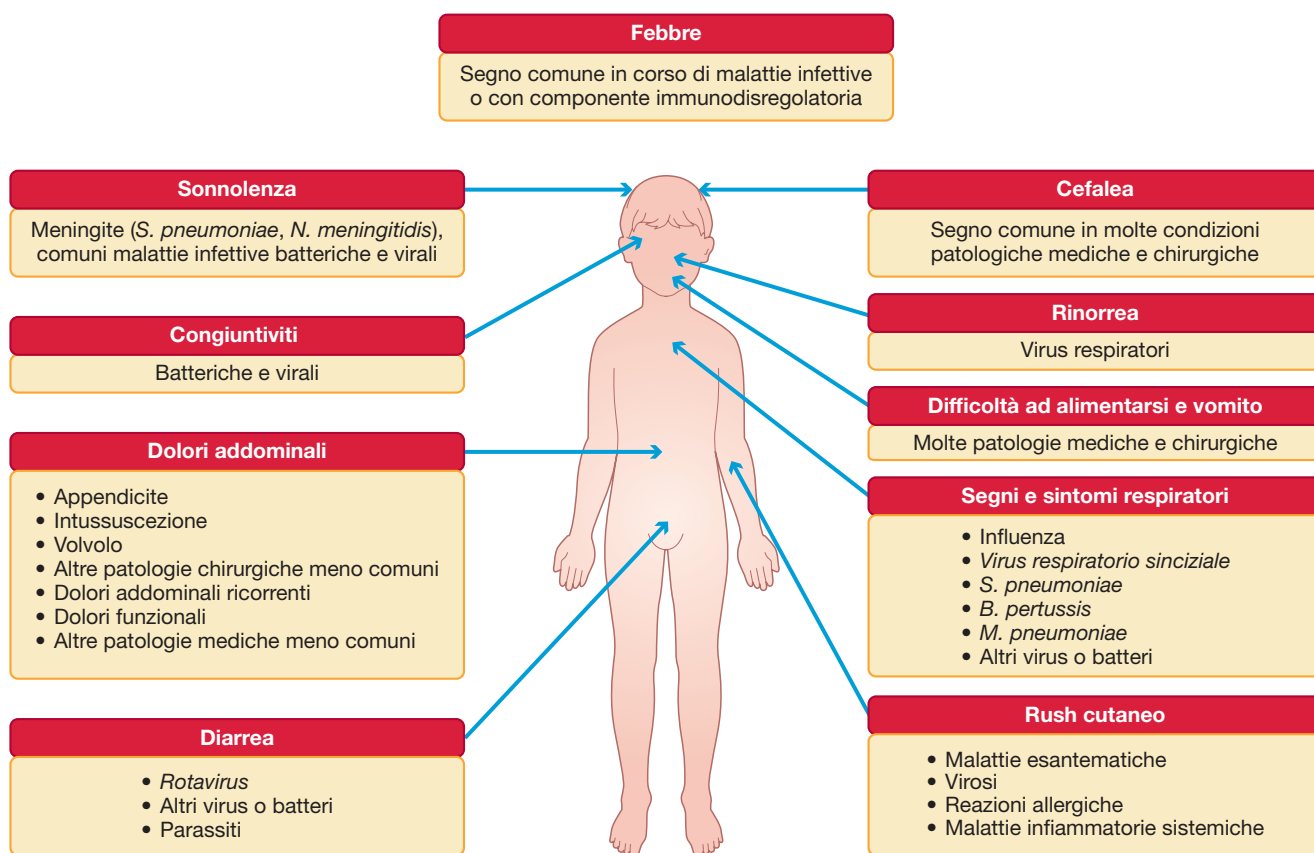


Figura 23 Segni e sintomi delle più comuni patologie infettive da considerare in diagnosi differenziale con la COVID-19 in età pediatrica.

■ PROFILO DI LABORATORIO

Il 75% dei pazienti in età pediatrica non presenta alcuna alterazione della crasi ematica. La leucopenia è comunque l'anomalia più frequente (21%), mentre una leucocitosi assoluta si rileva in meno del 9% dei pazienti alla diagnosi. Una linfopenia, che sembra essere associata a una malattia grave, interessa meno del 10% dei casi.

La proteina C reattiva (PCR) e la procalcitonina risultano elevate rispettivamente nel 19% e nel 41% circa dei casi pediatrici.

In un quarto dei casi si può documentare un incremento della creatinichinasi-MB e/o delle lattico deidrogenasi sieriche.

Un'elevazione di transaminasi, aspartato e alanina aminotransferasi si registra, rispettivamente, nel 17% e 11% dei casi.

■ IMAGING

La radiografia del torace risulta normale nel 40-45% dei casi o può mostrare segni non specifici di polmonite di possibile eziologia virale ovvero di una polmonite acquisita in comunità (*community acquired pneumonia*, CAP), in genere con un aumento del contenuto aereo polmonare e aree disventilatorie e in particolare senza i segni di un addensamento parenchimale e/o versamento pleurico, suggestivi di un'eziologia batterica.

Tali segni trovano un corrispettivo radiologico alla tomografia assiale computerizzata che dimostra lesioni infiammatorie (56,5%), opacità a vetro smerigliato (29,6%), ombreggiature localizzate (20,4%), ombreggiature bilaterali (14,6%) e lesioni interstiziali (0,9%).

■ TERAPIA

In rapporto alle caratteristiche del quadro clinico della COVID-19 in età pediatrica, la terapia domiciliare è la regola, mentre l'ospedalizzazione andrà riservata ai casi gravi e/o ai soggetti con patologie croniche preesistenti.

Tra le raccomandazioni da dare alla famiglia del bambino in isolamento domiciliare, oltre a quelle ovvie e indipendenti dall'età, occorre sottolineare la necessità di:

1. cercare per quanto possibile di proporre l'esperienza come un gioco facendo attenzione all'aspetto psicologico del bambino, che non è solo malato, ma isolato, "evitato perché infetto";
2. compatibilmente con l'età, informare il bambino delle ragioni delle precauzioni e dell'importanza di proteggere le persone più fragili di lui, evitando di esporlo a notiziari allarmanti;
3. appena le condizioni cliniche lo permettono, incoraggiare il bambino a mantenere attive le sue relazioni sociali per telefono o videochat, con amici e parenti, ma anche con i fratelli presenti in casa, e le attività scolastiche con le lezioni a distanza. La sua presenza virtuale a tavola sullo schermo di un tablet può essere un gioco che lo fa sentire importante, così come bella può essere una favola raccontata dal nonno sul cellulare.

Per quanto concerne il trattamento farmacologico, sono molte le incertezze sulle opzioni in età pediatrica. In alcuni Paesi le linee guida nazionali ammettono l'uso dell'idrossiclorochina per casi selezionati, mentre in altri Paesi, fra cui l'Italia, l'impiego in assenza di una solida letteratura non ne è ammesso. Un consenso è stato raggiunto in merito al fatto che il trattamento con agenti antivirali (in particolare remdesivir e favipiravir) dovrebbe essere riservato ai pazienti critici, idealmente solo nell'ambito di trial clinici.

Per quanto riguarda il trattamento della MIS-C, esso può avvalersi di:

1. immunoglobuline IV (2 g/kg) in unica somministrazione in almeno 12 ore. In caso di paziente con deficit di pompa/alterazione del bilancio idrico le IVIG devono essere somministrate in almeno 16-24 ore, o alternativamente in dose frazionata. In caso di inefficacia/scarsa risposta deve essere considerata l'opportunità di somministrare una seconda dose;
2. glucocorticoidi: (a) metilprednisolone 2 mg/kg in 3 somministrazioni/die con *decalage* in 2-3 settimane o (b) metilprednisolone 10-30 mg/kg (fino a un massimo di 1 g) in bolo 1 volta/die per 1-3 giorni, seguito da metilprednisolone/prednisone 2 mg/kg/die con *decalage* in 2-3 settimane. La scelta di (a) o (b) va

TABELLA 18 Raccomandazioni sull'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrico-adolescenziale modificate

Accesso ai Servizi Sanitari	Non rivolgersi al Pronto Soccorso per pazienti pediatrici con sintomi lievi suggestivi per Covid-19 o contatti di pazienti SARS-CoV-2 positivi in assenza di sintomi	Non ritardare l'accesso ai Servizi Sanitari nel caso in cui i bambini e gli adolescenti presentino qualsiasi condizione clinica indicativa di una possibile malattia grave (correlata o meno alla presunta infezione da Covid-19)
Terapie farmacologiche	Non somministrare terapie farmacologiche diverse da quelle sintomatiche in età pediatrica e adolescenziale nei casi di Covid-19 per cui non sia richiesto il ricovero ospedaliero	Non modificare, ridurre o sospendere le terapie usuali senza una specifica indicazione clinica nei bambini e negli adolescenti con patologia cronica e Covid-19
Vaccinazioni	Procedere a vaccinazione con vaccino anti-COVID-19 (BioNTech/Pfizer) dall'età di 12 anni	Non posticipare le vaccinazioni di routine
Prevenzione	Adottare le misure di prevenzione indicate dalle autorità sanitarie indossando anche i dispositivi di protezione individuale (mascherina) dai 6 anni e in ambienti chiusi	Non modificare le usuali misure di prevenzione e di cura in età pediatrica sia sul territorio sia in ospedale durante la circolazione del SARS-CoV-2
Vita sociale	Non sottovalutare l'importanza di una sana vita sociale per un normale sviluppo psicofisico del minore	Evitare il più possibile la chiusura dei servizi educativi e delle scuole valutandone attentamente la necessità con le autorità competenti, per tutelare la salute psicofisica e promuovere lo sviluppo dei bambini e degli adolescenti

valutata in base alla gravità del quadro clinico e/o del quadro di laboratorio: per linfocitopenia emofagocitica secondaria (*secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis*, sHLH) o shock appare ragionevole il ricorso ai boli di steroide. In caso di segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale è utile considerare l'utilizzo di desametasone (10 mg/m²/die);

3. farmaci biologici come terza linea: anakinra (2 mg/kg × 4/die max 100 mg ev), tocilizumab (< 30 kg: 12 mg/kg ev, > 30 kg: 8 mg/kg ev), infliximab (5 mg/kg/die in 200-500 mL di soluzione fisiologica in 2 ore ev).

Per quanto concerne il trattamento, nella **Tabella 18**, anche tenendo conto delle raccomandazioni della Società Italiana di Pediatria (SIP), vengono riportate alcune raccomandazioni relative a pratiche a rischio d'inappropriatezza di cui medici e pazienti dovrebbero prendere atto.

■ VACCINAZIONE

Tra i vaccini al momento autorizzati in Italia e in Europa, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) è l'unico che attualmente può essere somministrato al di sotto dei 18 anni di età e a partire dai 12 anni di età.

Il 28 maggio 2021 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato di concedere un'estensione di indicazione per Comirnaty, vaccino anti-COVID-19 (BioNTech/Pfizer), in modo da includere l'uso nei bambini e adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni. Il vaccino era già approvato per gli adulti e gli adolescenti a partire dai 16 anni di età.

Il 31 maggio 2021 la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA ha accolto pienamente il parere espresso dall'EMA e ha approvato, con circolare del 4 giugno 2021, l'estensione di indicazione di utilizzo del vaccino Comirnaty per la fascia di età tra i 12 e i 15 anni. I dati di efficacia e sicurezza del vaccino a mRNA BNT162b2 sulla popolazione 12-15 anni sono dimostrati in uno studio su 2.260 adolescenti pubblicato sul *New England Journal of Medicine*.

Anche per i minori fragili e vulnerabili, in ragione di condizioni di immunodeficienza, primitiva o secondaria a trattamenti farmacologici

con farmaci immunosoppressivi o immunomodulanti, o per patologia cronica concomitante che aumenti considerevolmente il rischio di sviluppare forme fatali di COVID-19, vale l'indicazione ad attivare piani di vaccinazione anticipati.

La proposta avanzata da alcune società scientifiche pediatriche europee, di limitare la vaccinazione ai minori fragili e dunque di non vaccinare universalmente i minori sani in considerazione essenzialmente della pochezza del quadro clinico in quest'età, non incontra i favori di molte altre società pediatriche, tra cui quella italiana. Vaccinare anche i minori, almeno per ora dai 12 anni, sarà fondamentale per raggiungere prima l'immunità di gregge e dunque ridurre la circolazione del virus e fenomeni di shift antigenico, responsabili dell'insorgenza di varianti.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

- Liu W et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2; 382(14):1370-1371.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020 Jun; 109(6):1088-1095.
- Bautista-Rodriguez C et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. *Pediatrics*. 2020 Nov 24:e2020024554.
- Henry BM et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58(7):1021-1028.
- Götzinger F et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep; 4(9):653-661.
- Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health*. 2020 Jun 25:1-20.
- Radtke T et al. Long-term Symptoms after SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. Published online July 15, 2021.
- Frenck RW Jr et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15; 385(3):239-250.

9 PREVENZIONE

Giampiero Carosi

■ FATTORI DI RISCHIO

La pandemia di COVID-19 si è diffusa con estrema velocità e pervasività. Fortunatamente la letalità e anche la frequenza di forme critiche di malattia (che richiedono il ricorso alla terapia intensiva) sono limitate al 5% circa delle infezioni.

È vero che il virus causale, SARS-CoV-2, colpisce “a caso”, quando incontra le occasioni favorevoli di trasmissione, e che queste forme gravi di malattia possono interessare tutti, ma, di fatto, la letalità si concentra in alcune popolazioni “a rischio”, che quindi vanno specialmente protette. Abbiamo acquisito dati sufficientemente precisi che consentono di definire queste popolazioni speciali a rischio.

L'età è un fattore indipendente di rischio. Il massimo rischio di letalità è nell'età avanzata, oltre 70 anni. I bambini e gli adolescenti fino a 20 anni sono a debole rischio di malattia grave. Si ritiene che i bambini con meno di 10 anni difficilmente trasmettano l'infezione: il dato, se confermato, è di particolare importanza per la sicurezza nelle scuole primarie e nei rapporti con genitori e parenti anziani.

L'età avanzata con comorbidità è il maggiore fattore di rischio. D'altronde, l'età si accompagna frequentemente con la presenza di malattie croniche cardiovascolari, diabete, ipertensione, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e tumori. Si valuta che queste siano presenti nel 65% dei soggetti di oltre 70 anni.

Il genere maschile è quasi 2 volte più a rischio rispetto alle donne.

Anche l'obesità (BMI \geq 30) è un potente fattore di rischio (è appannaggio in Italia di circa il 20% della popolazione).

I pazienti immunocompromessi, per condizioni patologiche, per chemioterapia antitumorale o per trapianto d'organo, rappresentano una popolazione vulnerabile con un 20% di rischio aggiuntivo (che peraltro va bilanciato con il rischio di interrompere la chemioterapia).

Condizioni di immunocompromissione sono correlate inoltre a tubercolosi, in cui è segnalata una più rapida evoluzione alle forme gravi di COVID-19, e all'infezione HIV/AIDS, che peraltro non sembra rappresenti un serio fattore di rischio, se bene controllata dalla terapia antiretrovirale.

Anche il fumo di tabacco è associato a un rischio almeno doppio di ricovero in terapia intensiva e di morte.

Altre situazioni di rischio “ambientali” si riscontrano in carceri, soggetti senza tetto e persone disabili, così come negli ospiti di Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA).

■ PROFILASSI IMMUNITARIA ATTIVA, PASSIVA E CHEMIOPROFILASSI

Fra le misure di prevenzione delle malattie infettive, tanto più in caso di situazione epidemica, il caposaldo è rappresentato dalla profilassi, in primo luogo dalla *profilassi “attiva” mediante vaccinazione*.

Nel caso di COVID-19, nella fase iniziale della pandemia non avevamo un vaccino. D'altronde, l'agente eziologico, SARS-CoV-2, rappresenta una nuova specie di coronavirus apparsa sulla scena ufficialmente solo nel dicembre del 2019 e il cui genoma è stato sequenziato nel gennaio del 2020, addirittura prima dell'annuncio ufficiale della pandemia..

Lo sviluppo di un vaccino nel passato ha richiesto circa 10, a volte anche oltre 20 anni. La pandemia COVID-19, con i suoi drammatici riflessi sanitari (in termini di devastante impatto sui sistemi sanitari), economici (in termini di caduta del Prodotto Interno Lordo, delle attività produttive e commerciali, dei redditi familiari) e sociali (distanziamento fisico e sociale, smart working), ha avuto e ha tuttora un enorme impatto su scala planetaria. Questo, unitamente alla possibilità di avvalersi della bioingegneria, della bioinformatica e delle applicazioni dell'intelligenza artificiale, ha fatto sì che, straordinariamente, nell'arco di un solo anno si sia arrivati ad allestire numerosi candidati vaccini, di cui molti arrivati alle tappe finali della sperimentazione (fase 3), pronti a completare l'iter registrativo.

Si tratta di vaccini alcuni costruiti sulla base di piattaforme classiche, inattivati o viventi attenuati, a vettori virali replicanti e non replicanti, a subunità proteiche, altri sulla base delle attuali piattaforme più avanzate, a RNA o DNA. Centinaia di vaccini sono complessivamente in corso di sperimentazione. Quattro fra questi hanno avuto la registrazione di emergenza dagli enti regolatori statunitensi (FDA) ed europei (EMA) fra il dicembre 2020 e il marzo 2021. Su questi vaccini necessitiamo tuttora di approfondire una serie di quesiti e di sciogliere vari nodi a livello organizzativo e logistico.

Sui quesiti è importante che venga chiarito in che misura l'efficacia si riferisce a protezione *contro l'infezione* o *contro la malattia*. Se il vaccino prevenisse lo sviluppo di forme gravi di malattia, ma non l'infezione, lascerebbe impregiudicato il problema del contagio, per cui con l'uso di questi vaccini si ridurrebbe l'impatto sui sistemi sanitari ma non si potrebbe pensare di arrestare la trasmissione del virus e di eliminare l'epidemia.

È inoltre importante conoscere la *durata della protezione*: se fosse inferiore all'anno e poiché 3 dei 4 vaccini richiedono la somministrazione di 2 dosi a circa uno-tre mesi di distanza, l'impegno per una campagna di vaccinazioni di massa sarebbe molto gravoso. Abbiamo dati che, nei soggetti guariti, la presenza di anticorpi neutralizzanti si mantiene oltre 9 mesi e, in più, che l'immunità cellulare determina lo sviluppo di cellule memoria protettive a lungo. Resta da dimostrare che questi eventi si confermino per l'immunità indotta dal vaccino. Occorrerà ovviamente che trascorra il tempo necessario per avere una risposta sulla durata della protezione.

Inoltre sarà importante conoscere in che misura l'efficacia sarà accertata per tutte le popolazioni, in particolare se anche per gli anziani con comorbidità, che rappresentano i soggetti a maggior rischio.

Sui nodi da sciogliere si pongono problemi logistici a vari livelli: Pfizer prevede la distribuzione diretta in ghiaccio secco agli ospedali del suo vaccino, che deve essere mantenuto a -75°C . Altri vaccini (Moderna, Astrazeneca, Johnson & Johnson), sembrano più agevolmente gestibili richiedendo temperature accettabili per la conservazione (-20°C o temperature di frigorifero).

Non ultimo, sarà fondamentale predisporre un'efficace *campagna di comunicazione*, che tenga conto della presenza inevitabile di negazionisti e soprattutto di “esitanti”. Inchieste preliminari segnalano che quasi il 20% della popolazione italiana non è disponibile almeno inizialmente a sottoporsi alla vaccinazione, mentre è noto che per ottenere lo sviluppo di un'immunità di comunità la vaccinazione dovrà riguardare almeno il 70-80% della popolazione. I risultati dei primi mesi della campagna diranno se sarà necessario/opportuno prendere in considerazione l'ipotesi di stabilire l'obbligo vaccinale e per quali categorie di popolazione.

Infine, studi tuttora in corso prospettano altresì la possibile utilità, come complemento, di vaccinazioni “aspecifiche” con l'impiego di vaccini già in uso contro differenti infezioni: si fa riferimento in particolare al vaccino trivalente morbillo, parotite e rosolia (MPR) e al vaccino anti-tubercolare di Calmette-Guérin (BCG) ma anche al vaccino influenzale.

Altra classica via di immunoprofilassi, sia pure con limitate indicazioni, è la *profilassi passiva, a base di immunoglobuline specifiche*, già in uso, per esempio, per l'epatite A e B o il tetano. Il razionale di questa modalità di profilassi passiva è di fornire da subito anticorpi, nella finestra temporale che il vaccino impiega per produrli.

Una prospettiva moderna di sviluppo in questa linea è offerta dalla produzione di *anticorpi monoclonali*. Impiegati da tempo in terapia per patologie non infettive (tumori, malattie autoimmuni), l'impiego di anticorpi monoclonali in profilassi rappresenta uno sviluppo teorico della strategia di immunizzazione applicata alla prevenzione del COVID-19.

Gli anticorpi monoclonali sono prodotti industriali ma non di sintesi: si procede partendo da prodotti naturali, gli anticorpi neutralizzanti, individuati nel siero dei soggetti guariti, e questi, mediante processi di clonazione intensiva, vengono riprodotti in grandi quantità.

Alcune aziende negli Stati Uniti (Eli Lilly e Regeneron) hanno ottenuto per alcuni di questi prodotti la registrazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) con l'indicazione per il trattamento.

Un problema è l'elevato costo di produzione, per cui gli anticorpi monoclonali potranno verosimilmente essere destinati solo ai Paesi a elevato reddito, almeno inizialmente. Inoltre, è noto che questi farmaci vanno impiegati in forma combinata (cocktail) e questo complica ulteriormente il problema dei costi. Tuttavia, la produzione di "biosimilari" consentirà di ridurre drasticamente i costi (come avviene per i farmaci "generici" o "equivalenti") e renderli accessibili anche ai Paesi a economia intermedia o bassa (dove vive l'85% della popolazione mondiale!). In India e in Cina sono già oggi attive numerose *companies* con vaste capacità produttive di biosimilari.

Di fatto, tuttavia, questa non rappresenta oggi una soluzione praticabile per una profilassi passiva se non per circostanze assolutamente speciali (soggetti immunocompromessi in particolari situazioni di rischio).

Classicamente esiste un'ulteriore possibilità di profilassi, la chemioprofilassi, ma attualmente nessun farmaco anti-COVID ha superato il vaglio di trial clinici randomizzati e pertanto non ne viene ufficialmente raccomandato l'impiego né per la *pre-exposure* (PrEP) né per la *post-exposure* (PEP) profilassi.

In considerazione di un razionale di efficacia in vitro è stato preconizzato l'impiego della cloroquina e soprattutto dell'idrossicloroquina sia nella PrEP che nella PEP, confortato anche da risultati di piccoli studi non controllati.

Anche in considerazione dell'esperienza acquisita dal vasto impiego clinico (sia come antimalarico che come antinfiammatorio) che ne ha testimoniato la sostanziale sicurezza, ma soprattutto in ragione del basso costo, da più parti, con veemenza, se ne è sostenuto l'impiego.

Tuttavia in vari studi randomizzati controllati non è emersa una significativa differenza di efficacia fra trattati e non trattati o *vs* placebo per quanto concerne il raggiungimento degli end-point (diminuzione dei contagi, miglioramento clinico). Dato che questi studi hanno importanti limitazioni, il giudizio finale resta da valutare attraverso ulteriori studi controllati. Per l'uso di questi principi attivi in terapia si rimanda alla Sezione 7 "Trattamento".

■ INTERVENTI DI PREVENZIONE NON FARMACOLOGICI

Le strategie di profilassi immunologica "attiva" (vaccini), "passiva" (anticorpi monoclonali) o farmacologica (chemioterapia) di fatto sono al momento praticabili solo per i vaccini. Resta tutta l'importanza delle strategie di contenimento antiche, non tecnologiche, ma sicuramente affidabili: gli interventi di prevenzione non farmacologici fondati sul distanziamento fisico e sociale, sull'impiego di dispositivi di protezione individuali (DPI) e sul frequente lavaggio e disinfezione delle mani.

L'infezione da SARS-CoV-2 si trasmette per via respiratoria. Il principale veicolo di contagio è rappresentato dalle *droplets* (particelle di muco e saliva di diametro > 5-10 µm), emesse con tosse, starnuti e anche semplicemente respirando e parlando, specie ad alta voce.

Le strategie di prevenzione sono dirette quindi alla protezione nei confronti delle *droplets*, responsabili della stragrande maggioranza dei contagi. Tuttora discussa è l'importanza della diffusione tramite particelle del diametro compreso fra 2 e 5 µm sospese negli aerosol. Questa probabilità è dimostrata sperimentalmente ma non è noto se in queste condizioni le basse cariche virali siano effettivamente infettanti. Si raccomanda comunque di arieggiare frequentemente gli ambienti chiusi.

La strategia di protezione fondamentale risiede nell'evitare gli affollamenti. Le *droplets*, emesse dai soggetti positivi, sintomatici e anche asintomatici, hanno un raggio di caduta al suolo limitato, valutato in 100-150 cm. Quindi la prima raccomandazione è mantenere le distanze da uomo a uomo di "almeno 1-1,5 metri". Non solo da un malato ma da tutti, essendo noto che possono trasmettere il virus anche i soggetti senza sintomi: asintomatici o pre-sintomatici, che sono inconsapevoli di poter essere contagiosi. Il periodo di incubazione, che precede cioè l'emergenza dei sintomi, è particolarmente pericoloso ed è dimostrato che anche fra gli asintomatici possano essere presenti "superdiffusori".

Ulteriore raccomandazione è di tossire o starnutire nella piega del gomito evitando di coprire bocca o naso con la mano (come si fa istintivamente). Se viene usato un fazzoletto di carta, si raccomanda di get-

tarlo subito in un cassonetto di immondizia e di lavarsi accuratamente le mani evitando di toccarsi naso, bocca e occhi.

Poiché viene inoltre ammessa la possibilità di trasmissione tramite le mani toccando superfici od oggetti contaminati, ne deriva la raccomandazione del lavaggio e disinfezione delle mani. Il lavaggio delle mani, per almeno 20 secondi con acqua e sapone o con un gel alcolico con gradazione di almeno 60% di alcol, è raccomandato più volte nell'arco della giornata, specie se si siano toccati superfici o oggetti in posti pubblici (supermercato, parcheggi, ascensori ecc.).

Inoltre è raccomandato di pulire e disinfettare frequentemente, almeno una volta al giorno, tutte le superfici domestiche (tavolo, interruttori, maniglie) e gli oggetti di uso comune (telefoni, computer), i rubinetti e i lavandini e le toilette.

Una speciale raccomandazione è l'impiego regolare di DPI: si raccomanda di indossare sempre una mascherina facciale quando si esce da casa o anche in casa quando si è in presenza di estranei. Esistono vari tipi di mascherine ma quella chirurgica, che impedisce al 90% l'emissione delle *droplets*, è sufficientemente adeguata. Meno raccomandato è l'uso generalizzato di guanti monouso.

Oltre a queste raccomandazioni rivolte alla popolazione, ovviamente è di capitale importanza attuare il *contact-tracing* identificando i contatti stretti dei pazienti positivi, che andranno isolati se riscontrati positivi o quarantenati se negativi.

Nelle situazioni in cui si rilevasse il fallimento di queste strategie di prevenzione non resta che l'arma finale: il *lockdown*, con le pesanti conseguenze economiche e sociali che l'adozione di questa strategia comporta.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

Aguilar J.B., Faust J.S., Westafer L.M., Gutierrez J.B. Investigating the impact of asymptomatic carriers on COVID-19 transmission. *MedRxiv*, 2020.

Clark A, Jit M, Warren-Gash C et al. Global, regional and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modeling study. *Lancet Glob Health*, 2020; 8(8):E1003-E1017.

Flaxman S. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*, 2020; 584:257-261.

Zhang R, Li Y, Zhang AL et al. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *PNAS*. 2020; 26(117):14857-14863.

■ FOCUS SU VACCINI ANTI-SARS-COV-2

Dalla fine di dicembre 2020 disponiamo in Italia di tre vaccini approvati da EMA (*European Medicine Agency*): due a m-RNA (Pfizer BioNTech e Moderna) e uno a vettore adenovirale (AstraZeneca). Questi vaccini hanno ricevuto rispettivamente l'indicazione per le età sopra i 16 (per Pfizer) e i 18 anni (per Moderna e AstraZeneca). Richiedono la somministrazione per via intramuscolare di due dosi, la seconda a tempi variabili: dopo 21 giorni per Pfizer BioNTech, dopo 28 giorni per Moderna e dopo 4-12 settimane per Astra Zeneca.

A partire da marzo il vaccino Pfizer (*Comirnaty*®) è registrato anche a partire da 12 anni. Per il vaccino AstraZeneca alcuni Paesi UE hanno stabilito "raccomandazioni" per l'impiego preferenziale al di sopra di 60 anni, essendo stato riscontrato al di sotto di questa fascia di età un pur rarissimo evento avverso (piastrinopenia trombotica) per cui è stato ritenuto considerare plausibile, sotto i 50-60 anni di età, un rapporto causale con tale vaccinazione. Per questo vaccino, registrato con la denominazione *Vaxzievra*®, è stato conseguentemente aggiornato il foglio illustrativo.

Un quarto vaccino, sempre a vettore adenovirale, prodotto da Johnson & Johnson e distribuito da Janssen, è stato registrato da EMA e reso disponibile in Europa, con particolare raccomandazione di impiego per i soggetti "difficili da raggiungere" essendo l'unico che richiede una sola dose.

Nella prima fase la campagna vaccinale, iniziata contemporaneamente in tutti i Paesi della UE il 27 dicembre 2020, ha avuto come obiettivo la vaccinazione degli operatori sanitari e sociosanitari e degli ospiti delle RSA.

Dopo questa prima fase l'obiettivo è stato rivolto alla vaccinazione dei gruppi di età a maggior rischio: ≥ 80 anni, ≥ 70 anni, ≥ 60 anni e dei soggetti più fragili affetti da co-morbilità severa e disabilità (e dei relativi caregiver). Inoltre, si è data priorità alla vaccinazione del personale scolastico per garantire l'apertura delle scuole e anche del personale delle forze dell'ordine.

L'impiego sul terreno su vasta scala dovrà chiarire una serie di punti oggetto di discussione:

1. la presenza e l'entità di eventi avversi e collaterali gravi;
2. il tipo e la durata della protezione conferita e il conseguente rischio di recidive e di reinfezioni nei soggetti vaccinati;
3. la persistente eventuale contagiosità dei soggetti vaccinati;
4. l'opportunità di vaccinare con schedule differenti chi ha contratto l'infezione naturale;
5. la presenza di eventuali controindicazioni e di indicazioni per specifiche popolazioni a rischio.

Situazione al 31 marzo 2021

Al 31 marzo 2021 sono state somministrate in Italia 10.234.929 dosi di vaccino (7.031.631 prime dosi e 3.203.298 seconde dosi) delle 12.283.800 dosi consegnate.

L'obiettivo della campagna di vaccinazione è di arrivare a una significativa percentuale di circa il 70-80% (per ottenere una "immunità di comunità", così meglio definibile piuttosto che "immunità di gregge") entro la fine di settembre 2021, e per questo sarà necessario procedere da aprile con un ritmo di almeno 500.000 vaccinazioni al giorno. Al 31 marzo abbiamo raggiunto oltre la metà di questa cifra di dosi giornaliere (305.114). A questa data la campagna di vaccinazione ha "coperto" pressoché per intero gli operatori sanitari e le residenze per anziani, una quota di circa il 50% degli ultra 80enni ma meno del 5% della fascia 70-79 anni di età.

Le curve epidemiche dei casi negli operatori sanitari, che avevano un andamento molto simile a quello della popolazione generale fino alla seconda metà di gennaio (rappresentando circa il 5% del totale), hanno iniziato a divergere mostrando un trend decisamente in calo (con declino fino all'1%) a fronte di un trend stazionario e poi in aumento nella popolazione generale. Analogamente si è registrato un calo più pronunciato del numero dei casi nella fascia di età > 80 anni a partire dall'ultima settimana di febbraio.

Secondo uno studio dell'ISS l'incidenza di mortalità negli operatori sanitari, che nel dicembre 2020 era il 6,7% del totale, è scesa all'1% a fine marzo, così come l'incidenza nei residenti delle RSA, che era del 3,2%, è scesa allo 0,6%.

Per quanto concerne la popolazione generale, il numero dei casi sintomatici giornalieri registra in marzo una media di circa 30.000 casi/die e un'incidenza fra 200 e 300 casi per 100.000, il che ha richiesto l'adozione di misure restrittive. Inoltre, per quanto riguarda lo stato clinico, assistiamo alla fine di marzo a un numero sproporzionato di ricoveri in reparti Covid e in Terapia Intensiva, con superamento delle soglie di sicurezza (rispettivamente 30% e 40%) nella più parte delle Regioni e a un numero di decessi che si attesta stabilmente intorno ai 400-500 al giorno.

La principale causa di questi dati va ricercata nella modesta quota di anziani vaccinati. Globalmente risultano non vaccinati il 93,5% della popolazione generale, inclusi gli ultra 70enni e ultra 60enni, categorie in cui si registrano i maggiori indici di letalità e di ricoveri in terapia intensiva.

Il Regno Unito nell'area europea rappresenta invece un esempio virtuoso della campagna di vaccinazione, che ha consentito di piegare la curva dei contagi, dei ricoveri e dei decessi. Nel Regno Unito, che rappresentava record negativi ancora in febbraio (120.000 morti cumulativi!), a fine marzo il 54% della popolazione, pari a 28 milioni, risulta vaccinato. La campagna ha coinvolto 30.000 operatori sanitari e 100.000 volontari, oltre 3.000 siti vaccinali attivi 12 ore al giorno 7 giorni su 7. Con il coinvolgimento dell'esercito, con perfetta organizzazione digitalizzata e coordinamento centrale, il 95% degli ultra 65enni

ha ricevuto la prima dose con rigoroso rispetto delle priorità per età e soggetti fragili.

In tal modo alla fine di marzo si è registrato da 0 a poche decine di decessi e di ricoveri nei reparti Covid, dove ancora a gennaio si registravano picchi di 5.000 casi giornalieri.

Rispetto all'Italia va detto che il Regno Unito è stato fortemente agevolato per quanto riguarda l'approvvigionamento di vaccini, avendo sostenuto la ricerca di un vaccino proprio (Università di Oxford) e avendo prenotato le dosi in anticipo, quando non ne era ancora accertata l'efficacia già nel maggio 2020 (l'Europa in agosto). Inoltre, l'EMA ha registrato un mese dopo rispetto a MHRA, l'ente regolatorio britannico. I risultati della vaccinazione nel Regno Unito, assolutamente brillanti, sono stati ottenuti anche grazie alla decisione di vaccinare con la prima dose del vaccino AstraZeneca il maggior numero di soggetti. L'efficacia dopo la prima dose è dell'ordine del 70/75% e, con una riduzione del 30%, viene mantenuta anche vs la "variante inglese" (ridenominata "variante alfa" dal 31 maggio).

In Europa si è ritenuto di mantenere la schedula vaccinale delle 2 dosi, salvo che per i guariti da Covid, per i quali è stabilito l'impiego di una sola dose *booster*.

A seguito della revisione degli eventi avversi da parte dell'EMA, i Paesi scandinavi hanno deciso di non utilizzare *Vaxzevra* e la più parte dei Paesi europei, fra cui l'Italia, di "sconsigliarne" l'impiego a soggetti con meno di 50 anni. Anche il Regno Unito non raccomanda più l'impiego al di sotto di 50 anni e ha arrestato la sperimentazione nell'età pediatrica. La FDA statunitense non ha inteso di registrare questo "problematico" vaccino.

Tuttavia, va detto che questo vaccino ha caratteristiche (conservazione in frigorifero a temperature di 2°-8 °C, basso costo) che lo preferiscono ai vaccini a m-RNA specie per campagne vaccinali nei Paesi a basso e medio reddito.

Situazione al 30 giugno 2021

Al 30 giugno 2021 sono state somministrate in Italia 52.800.000 delle 58.900.000 dosi di vaccino consegnate (34,3 milioni di prime dosi e 18,5 milioni di seconde dosi), per cui risultano vaccinati con 1° dose circa il 26% e con 2° dose il 34,7% dei soggetti vaccinabili (Figura 24).

Al 30 giugno 2021 la copertura vaccinale è stata:

1. per gli operatori sociosanitari e per gli ospiti delle RSA: 1° dose $> 95\%$, 2° dose $> 80\%$
2. per gli ultraottantenni: 1° dose $> 90\%$, 2° dose $> 85\%$;
3. per la fascia di età 70-79 anni: 1° dose $> 80\%$, 2° dose $> 35\%$;
4. per il personale scolastico: 1° dose $> 75\%$, 2° dose $> 30\%$.

Complessivamente circa il 60% della popolazione vaccinabile ha ottenuto la 1° dose e poco più di 1 persona su 3 (35%) ha ottenuto la vaccinazione completa. È necessario accelerare le vaccinazioni, specie in fasce di età > 60 anni, in quanto è ormai noto che solo la vaccinazione completa protegge dalle varianti più aggressive diffuse nel nostro Paese (alfa e delta). Nel Regno Unito la copertura vaccinale completa ha raggiunto il 65%.

È stato calcolato che, per ottenere una "immunità di comunità", che impedisca praticamente la circolazione del virus nella popolazione, è necessario raggiungere una copertura del 70-80%, a patto che il vaccino continui a mantenersi efficace anche nei confronti delle varianti più trasmissibili.

Impatto della vaccinazione sulle curve epidemiologiche

Si è registrato:

1. calo marcato dei casi sintomatici negli operatori sociosanitari, a partire dalla metà di gennaio 2021 quando la curva ha iniziato a divergere rispetto a quella, in aumento, della popolazione generale (che successivamente ha iniziato a decrescere dalla metà di marzo) (Figura 25);
2. calo più marcato dei casi sintomatici negli ultraottantenni rispetto alle altre classi di età, a partire dalla metà di febbraio 2021 (Figura 26);

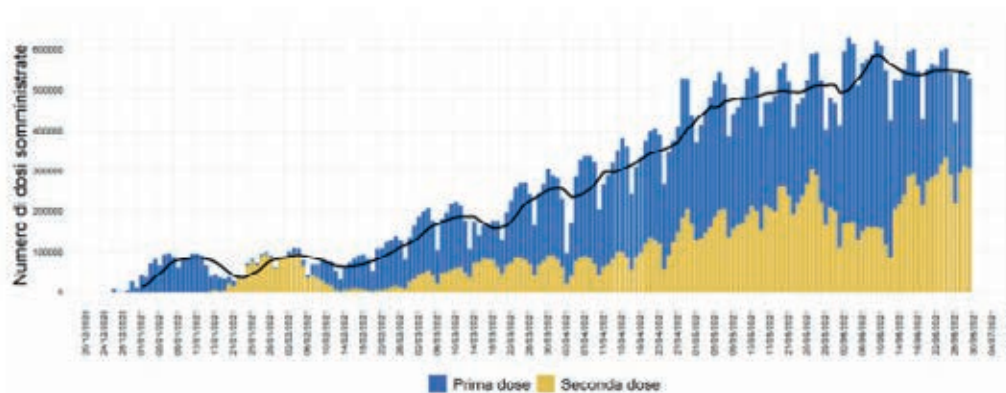


Figura 24 Numero di prime e seconde dosi di vaccino somministrate giornalmente dal 27/12/2020 al 01/07/2021. (Fonte: Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 30 giugno 2021.)

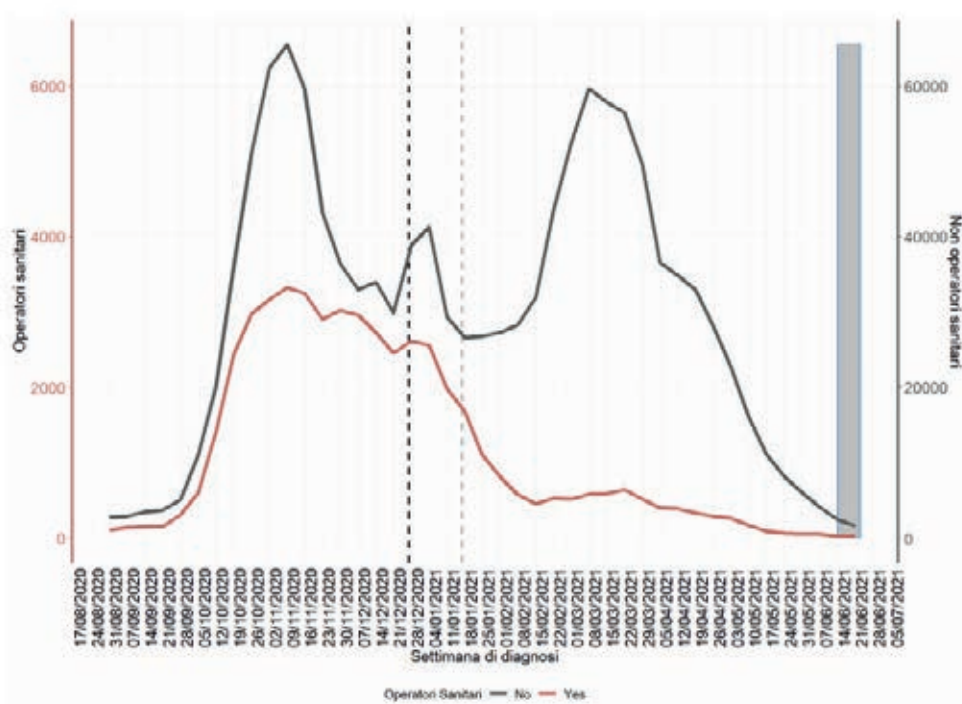


Figura 25 Andamento del numero assoluto di casi sintomatici negli operatori sanitari sintomatici e nel resto della popolazione. (Fonte: Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 30 giugno 2021.)

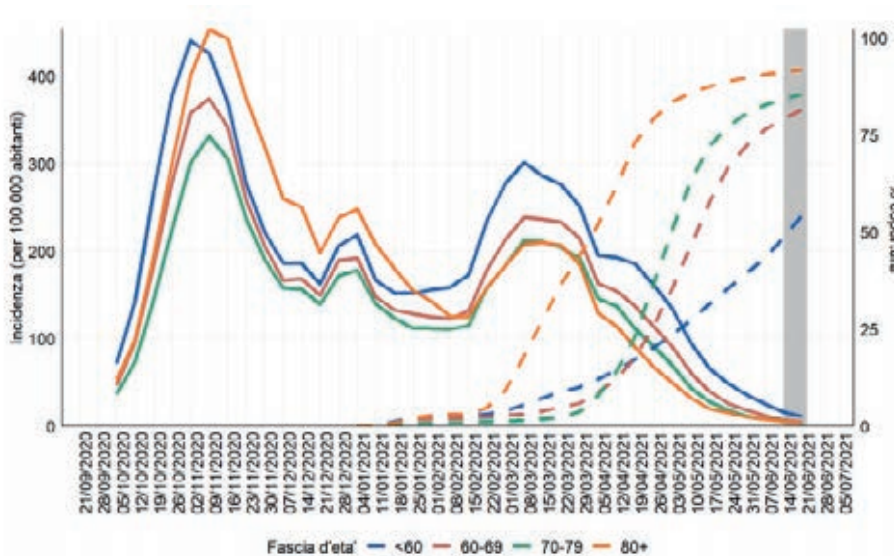
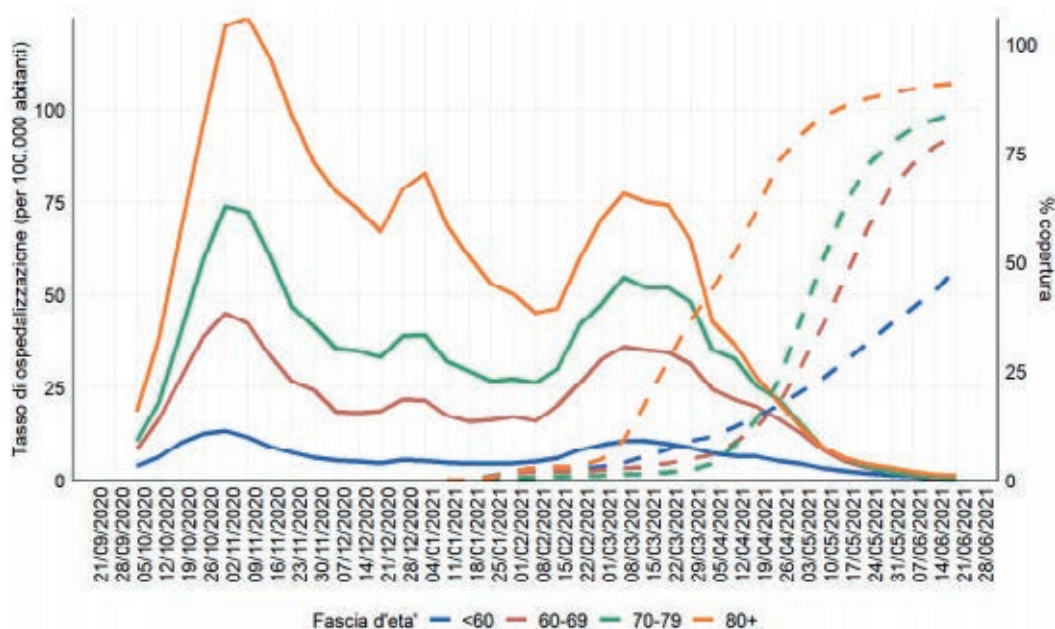


Figura 26 Andamento del numero di casi sintomatici segnalati nella popolazione di età < 60 anni, 60-69 anni, 70-79 anni e ≥ 80 anni. (Fonte: Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 30 giugno 2021.)

Figura 27 Andamento dei tassi di mortalità nella popolazione di età < 60 anni, 60-69 anni, 70-79 anni e ≥ 80 anni. (Fonte: Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 30 giugno 2021.)



3. diminuzione più pronunciata del tasso di ospedalizzazione, di ricovero in terapia intensiva e di mortalità negli ultraottantenni rispetto alle altre classi di età, a partire dalla metà di marzo 2021. Le curve delle relative coperture vaccinali appaiono speculari (Figura 27).

Parallelamente si è registrato un calo dell'età mediana dei nuovi casi:

1. al primo ricovero ospedaliero a 54 anni (vs 65 e 58 anni nei mesi di aprile e di maggio);
2. all'ingresso in terapia intensiva a 64, anni (vs 67 anni e 65 anni nei mesi di aprile e di maggio);
3. stabile al decesso a 75 anni.

Considerazioni generali

1. La comparsa di un nuovo virus, altamente contagioso (SARS-CoV-2 wild type: $R_0 > 2,5$) in popolazioni sprovviste di difese immunitarie e largamente interconnesse, ha determinato il rapido sviluppo di una pandemia. L'Italia si è trovata impreparata di fronte all'emergenza epidemica da cui è stata colpita, primo Paese in Europa. Nel primo mese gli operatori sanitari sovente hanno dovuto operare addirittura senza dispositivi di protezione individuale la cui produzione, non remunerativa per il commercio nazionale, era stata demandata essenzialmente alla Cina. Conseguentemente hanno pagato un pesante tributo di casi e di morti.
2. Affrontata per tutto l'arco del 2020 con i classici metodi igienistici (isolamento, quarantena, distanziamento sociale e uso dei dispositivi di protezione individuale), in tempi rapidissimi (a dicembre, in meno di un anno) si è ottenuta la disponibilità di vaccini efficaci e sicuri.
3. L'attuazione di campagne di vaccinazioni di massa, principalmente attuate negli USA e in Europa, ha conseguito, nelle popolazioni vaccinate con adeguata copertura (per esempio Regno Unito), notevoli risultati riscontrati già dopo pochi mesi: riduzione fino a poche decine di decessi giornalieri e delle forme gravi di malattia, riduzione anche delle forme asintomatiche e dei contagi.
4. Gli operatori sanitari sono stati l'obiettivo prioritario delle campagne di vaccinazione.
5. In Italia dall'inizio dell'epidemia sono stati diagnosticati al 30 giugno 2021 fra gli operatori sanitari 136.654 casi (pari al 3,2% dei casi totali). A metà novembre 2020 la percentuale dei casi fra gli operatori sanitari superava il 5% del totale ma dalla metà di gennaio 2021 si osserva un forte trend in diminuzione, attribuibile al completamento del ciclo vaccinale (Figura 28). Sono stati registrati 333 decessi fra gli operatori sanitari (pari allo 0,47% dei decessi totali) e la letalità è stata dello 0,2%, quindi almeno 10 volte inferiore rispetto alla po-

polazione generale, anche a parità di classi di età (l'età mediana per gli operatori sanitari è di 47 anni), verosimilmente perché vengono maggiormente testati anche i soggetti asintomatici.

6. La comparsa di nuove varianti, in particolare della variante alfa (ex "inglese") divenuta ormai predominante e della variante delta (ex "indiana") finora minoritaria e in crescita in Italia ma ormai prevalente nel Regno Unito, non compromette sostanzialmente l'efficacia dei vaccini disponibili, a patto che sia completato il ciclo vaccinale. Tuttavia, va considerato che la variante alfa è del 40% più trasmissibile del ceppo wild type e la variante delta del 60% più trasmissibile della variante alfa, il che giustifica l'incremento dei contagi. In effetti nel Regno Unito si registra attualmente un forte incremento dei casi, cui fortunatamente non corrisponde un parallelo incremento di casi gravi e di decessi. Il che può essere interpretato come una insufficiente protezione vaccinale dall'infezione.
7. Un dato favorevole è l'impatto positivo che, come avvenuto in Australia, le misure di contenimento adottate per la lotta contro il COVID-19 hanno avuto sull'influenza stagionale, praticamente azzerando la casistica di *Influenza-Like-Illness* (ILI).
8. Possiamo prevedere un ragionevole controllo dell'epidemia nazionale al raggiungimento di una quota di vaccinazione di almeno il 70-80% della popolazione con doppia dose. Ma sarà necessario attuare restrizioni dei viaggi internazionali sia in partenza (*green pass*) sia al rientro finché non sarà vaccinata una consistente quota della popolazione mondiale.
9. Si deve prendere atto che sui due fronti, della salute e dell'economia, gli interventi non possono essere bilanciati in maniera paritetica: solo la soluzione della crisi sanitaria (largamente affidata ai vaccini) potrà consentire una ripresa economica sostenibile.

■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

- Gallais F, Gantner P, Bruel T et al. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection. *medRxiv*. Published online January 1, 2021:2021.05.07.21256823.
- Goldberg Y, Mandel M, Woodbridge Y, et al. Protection of previous SARS-CoV-2 infection is similar to that of BNT162b2 vaccine protection: A three-month nationwide experience from Israel. *medRxiv*. Published online April 2021:2021.04.20.21255670-2021.04.20.21255670.
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine and ChAdOx1 Adenovirus Vector Vaccine on Mortality Following COVID-19. <https://khub.net/documents/135939561/430986542>
- Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N et al. Impact of vaccination on SARS-CoV-2 cases in the community: a population-based study using

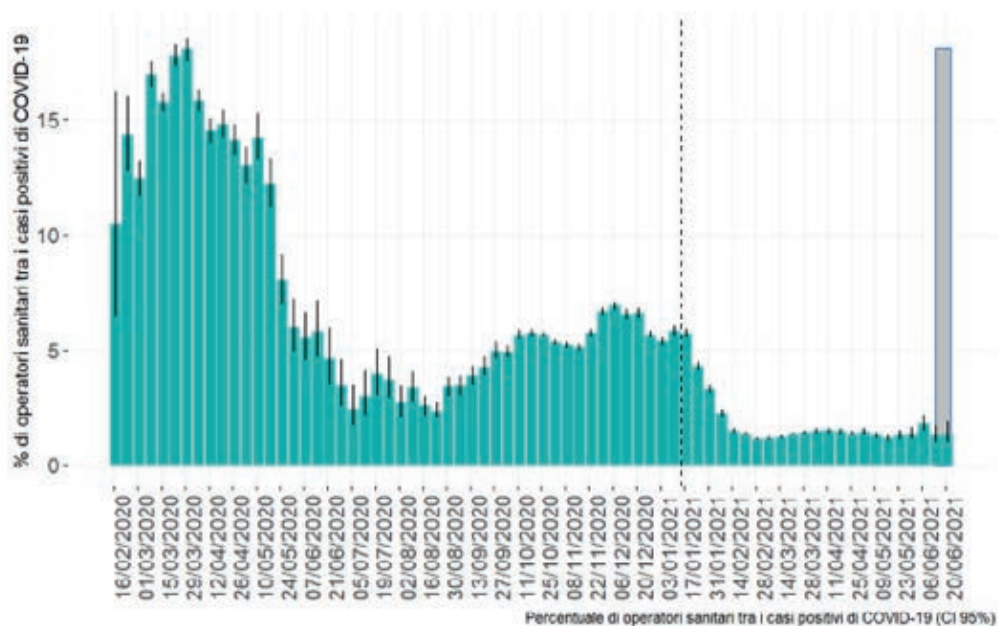


Figura 28 Percentuale di operatori sanitari riportati sul totale dei casi diagnosticati in Italia per periodo di diagnosi (7 giorni). (Fonte: Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 30 giugno 2021.)

the UK's COVID-19 Infection Survey. *medRxiv*. Published online April 2021:2021.04.22.21255913-2021.04.22.21255913.

Wu K, Werner AP, Moliva JI et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv: the preprint server for biology*. Published online January 2021:2021.01.25.427948-2021.01.25.427948.

Tada T, Dcosta BM, Samanovic MI et al. Convalescent-Phase Sera and Vaccine-Elicited Antibodies Largely Maintain Neutralizing Titer against Global SARS-CoV-2 Variant Spikes. *mBio*. Published online June 1, 2021:e0069621.

Liu J, Liu Y, Xia H et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature*. Published online June 10, 2021:1-5.

■ FOCUS SUL CERTIFICATO DI VACCINAZIONE

È in vigore dall'ultima settimana di giugno 2021 in Italia un documento ufficialmente denominato "certificato di vaccinazione" (*green pass*) suscettibile di diversi utilizzi. Il certificato è inteso prioritariamente ad attestare lo stato di immunità del titolare e consentirne la mobilità fra regioni o addirittura per specifiche zone ("rosse") all'interno di regioni. In linea di principio consente anche i viaggi fra diversi Paesi della UE, tuttavia per questo è necessario assicurarsi della congruità con le disposizioni vigenti nei Paesi di destinazione, dove è in vigore un non perfettamente analogo *green pass*.

La validità di un tale certificato può essere estesa anche a diversi ambiti: ad es. per avere accesso a cinema, teatri, manifestazioni sportive o ristoranti etc. Avrebbe cioè anche un significato "premiante". È auspicabile il fatto che questa "premiabilità" possa anche essere spesa per contrastare il fenomeno dei no-vax o comunque degli "esitanti" al vaccino, fenomeno di non trascurabile entità anche nel nostro Paese che rischia seriamente di compromettere il raggiungimento dell'immunità di comunità. In Italia attualmente il *green pass* viene rilasciato al soddisfacimento di tre condizioni:

1. certificato di vaccinazione anti COVID-19 valido per 9 mesi a quanti hanno effettuato la 2^a dose o comunque il ciclo completo di vaccinazione con uno dei vaccini autorizzati da EMA. Il certificato è concesso anche a chi abbia effettuato da almeno 15 giorni la 1^a dose ma questa condizione è in fase di revisione poiché difforme rispetto al *green pass* europeo
2. guarigione da COVID-19 o risoluzione di infezione da SARS-CoV-2, valido per 6 mesi;
3. negatività di tampone molecolare o antigenico eseguito nelle 48 ore precedenti.

Le condizioni (1) e (2) sono sufficientemente suffragate da dati. Disponendo di dati ulteriori i termini potranno anche essere protratti. La condizione (3) evoca qualche perplessità: vi è infatti la possibilità

che un'infezione possa venire contratta nel lasso di tempo intercorrente da 48 ore e/o che non venga rilevata un'infezione in fase iniziale. Sotto l'aspetto di sanità pubblica, in caso fosse adottata estensivamente, per esempio per l'accesso a ristoranti, cinema o manifestazioni varie, potrebbe comportare rischio di esposizione in condizioni di assembramento di popolazioni non immuni e pertanto suscettibili.

Diverso ancora è il criterio di validità per l'accesso ad attività lavorative specifiche: per esempio, un *green pass* può essere richiesto con varie modalità di obbligo per chiunque svolga attività di operatore sanitario (negli ospedali ma anche nelle RSA ecc. in effetti l'obbligo è stabilito per legge) o di operatore scolastico o addirittura in generale per chi voglia accedere a professioni che comportino stretti rapporti con il pubblico (albergatori, ristoratori, commessi di supermercati etc.). In questi ambiti non solo è essenziale che la disponibilità di vaccini per tutti non comporti discriminazioni ma anche assicurare la salvaguardia della *privacy*.

Si tratta comunque di un documento cartaceo o una app digitale che certifichi la "non contagiosità", rilasciata dal Ministero della Sanità, e che potrebbe in prospettiva essere eventualmente prolungata nella validità dal riscontro della presenza di titoli anticorpali "sopra soglia" o comunque di dati che documentino una maggiore persistenza dell'immunità conferita dalla guarigione e/o dalla vaccinazione. Attualmente, tuttavia, non è accertata la presenza di una "soglia protettiva" di anticorpi.

In prospettiva WHO potrebbe considerare la possibilità di un aggiornamento del "certificato internazionale di vaccinazione", nato per tre malattie infettive di grande importanza a livello di sanità pubblica: vaiolo, colera e febbre gialla. Il certificato è tuttora in vigore sia pur limitato alla sola febbre gialla (per il viaggiatore con meno di 70 anni) essendo il vaiolo ufficialmente eradicato e il vaccino anticolera riconosciuto di limitata efficacia. Comunque, un tale certificato, esteso a COVID-19, verrebbe richiesto ai viaggiatori internazionali al fine di limitare in particolare la diffusione di nuove "varianti" che possano pregiudicare l'efficacia dei vaccini. Se richiesto per i viaggiatori internazionali, non porrebbe problemi per quanto riguarda la *privacy* dato che restrizioni di vario tipo ai viaggi sono comunemente adottate e accettate. Eventualmente tale misura potrebbe essere "rafforzata" in casi speciali da misure di quarantena e/o da un controllo di negatività del tampone molecolare o antigenico in partenza (viaggi COVID-free) e/o al ritorno (per prevenire la reintroduzione di SARS-CoV-2 o di sue varianti preoccupanti - VOCs).

In sostanza in questa fase della pandemia, sconvolta dall'emergenza di "varianti" VOC più trasmissibili, il principale problema da esorcizzare è la intensa circolazione del virus e il rischio connesso di emergenza di nuove varianti. Se i vaccini rappresentano la principale arma per limitare la diffusione, il *green pass* ne rappresenta la chiave di accesso.