

# INFEZIONE DA COVID 19

## L' INIZIO DELL' EPIDEMIA

Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi hanno riferito che nella città di Wuhan, provincia di Hubei, nella Cina Centro-orientale, si era sviluppato un focolaio epidemico di casi di polmonite atipica a eziologia non nota.

Wuhan è distante di circa 800 km da Shanghai, raggiungibile in circa 4 ore con il treno ad alta velocità ed è collegata per via aerea alle principali città cinesi, ma anche europee compreso il nostro paese, e del resto del mondo.

Molti dei casi iniziali riferivano la frequentazione del mercato all'ingrosso del pesce di Whan dove sono in vendita anche animali selvatici di diverse specie, che vengono utilizzati in Cina a scopo alimentare o impiegati nella medicina Cinese.

Il 9 gennaio 2020, il Center for disease control cinese ha comunicato di aver identificato l'agente causale, rappresentato da un nuovo coronavirus, da prima denominato in via provvisoria 219- n CoV è ufficialmente chiamato Sars - CoV - 2 dalla International Committee on Taxonomy of Viruses, l'11 febbraio 2020.

In Italia i primi 2 casi di coronavirus sono stati quelli di una coppia di turisti cinesi partiti da Whan, focolaio dell'epidemia, prima del blocco dei voli.

Il terzo caso di coronavirus riguardava uno dei 56 italiani rientrati da Whan che ha manifestato sintomi durante la quarantena. Il 21 febbraio 2020 si sono verificati per la prima volta casi di trasmissione locale sul territorio nazionale.

L'istituto superiore di sanità, (ISS), ha confermato il primo caso risultato positivo all'ospedale Sacco di Milano, è il caso di Mattia, un soggetto di 38 anni ricoverato all'ospedale di Codogno, Lodi, con una grave compromissione della funzionalità respiratoria, e attualmente guarito.

Il padre invece presumibilmente contagiato dal figlio è una delle tante vittime italiane della malattia.

Diversi dati comunque fanno pensare che il virus circolazione nel nostro paese ben prima che Mattia si ammalasse e che molto probabilmente è stato lui il cosiddetto paziente zero.

**R0**, numero di riproduzione di base, (Basic reproductive and number), è un parametro importante in un'epidemia, che rappresenta il numero medio di infezioni secondarie determinate da ciascun individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile a un nuovo patogeno e misura quindi la trasmissibilità potenziale di una malattia infettiva.

In parole più semplici stima quanti individui potenzialmente può contagiare un soggetto infetto in una popolazione completamente suscettibile.

Da questo si deduce che maggiore è il valore di R0, tanto più elevato sarà il rischio di diffusione dell'epidemia.

Un R0 pari a 2 significa che in media un singolo affetto potrà trasmettere la malattia a due persone, un R0 inferiore a 1 significa invece che l'epidemia può essere contenuta

wikymed@gmail.com

$R_0$  dipende dalla probabilità di trasmissione per singolo contatto tra una persona infetta e una suscettibile, dal numero di contatti della persona infetta e dalla durata dell'infettività. Dal momento che è impossibile agire sulla probabilità di trasmissione per singolo contatto e sulla durata dell'infettività, il solo parametro cui si può agire per ridurre  $R_0$  in assenza di vaccino o di terapia efficace, è contenere il numero dei contatti.



## IL POSSIBILE RUOLO DEI PIPISTRELLI



I pipistrelli sono mammiferi appartenenti all'ordine dei chiroptera.. È il secondo gruppo di mammifero più numeroso roditori e comprende oltre 1300 specie diverse, sparse in tutto il mondo, (20% di tutte le specie descritte) .

In Italia ci sono oltre 30 specie di pipistrelli, tutte insettivore.

Nel 2003 pipistrelli furono indicati come serbatoio del coronavirus della Sars in quanto vennero identificati nei pipistrelli diverse coronavirus geneticamente molto simili ai virus Sars COV isolato dai casi umani.

I pipistrelli sono anche riconosciuti come serbatoio naturale di oltre 100 virus tra cui MERS, Ebola, il virus Marburg, il virus Hendra, il virus della rabbia virus Nipah.

L'elevata capacità di fondere i virus da parte dei pipistrelli è legata al fatto che questi non solo sono animali diffusi praticamente in tutto il mondo ma possono anche vivere ed adattarsi ad ambienti estremamente diversi.

Hanno una risposta immunitaria innata molto efficiente nel contrastare le infezioni ed hanno un metabolismo accelerato legato alla capacità di volare, aspetti che consentono ai pipistrelli di ospitare virus che provocherebbero infezioni gravi e la morte in molte altre specie animali.

Nei pipistrelli sono stati identificati oltre 200 differenti coronavirus e non solo i nuovi coronavirus quali Sars COV e Mers-cov e il nuovo coronavirus Sars-CoV2 due ma anche i coronavirus dell'uomo che causano il comune raffreddore si ritiene derivino dei pipistrelli.

Questi animali vengono considerati i principali serbatoi dei coronavirus, li mantengono in circolazione nell'ambiente e ne aumentano la variabilità genetica.

I coronavirus nei pipistrelli non sembra causino infezioni gravi, probabilmente grazie ad un adattamento evolutivo avvenuto i milioni di anni di interazione tra coronavirus e pipistrelli..

I coronavirus possono infettare anche altre specie animali e possono essere causa anche di gravi danni per la zootecnia; questi includono il virus della bronchite infettiva aviaria, il virus della gastroenterite trasmissibile del suino, il virus della diarrea epidemica suina e più recentemente, la sindrome da diarrea acuta suina.

Anche gli animali da compagnia possono ammalarsi da coronavirus il coronavirus nel cane causa una lieve forma di diarrea, mentre nel gatto il virus della peritonite infettiva felina FIP, nella maggior parte dei casi provoca solo una lieve infezione intestinale, ma in alcuni casi provoca una grave infezione quasi sempre mortale.

Nessuno di questi coronavirus degli animali domestici è stato identificato come causa di infezione nell'uomo.

E verosimile che il coronavirus SARS CoV certificato come agente eziologico della Sars, sia arrivato all'uomo passando attraverso diverse specie animali tra cui i pipistrelli, lo Zibetto dell'Himalaya o paguma larvata, e il procione.

wikymed@gmail.com

La trasmissione tra le varie specie animali e l'uomo si suppone sia avvenuta nei mercati di animali vivi nella provincia cinese di Guangdong.

Il MERS - CoV è un altro coronavirus trasmesso tra gli animali e le persone.

Gli studi hanno dimostrato che l'uomo si infetta attraverso il contatto diretto o indiretto con i dromedari infetti.

Mers-cov è stato identificato nei dromedari in diversi paesi del medio Oriente, Africa e Asia meridionale. Sulla base dell'analisi dei diversi genomi virali, si ritiene che MERS CoV, possa avere avuto origine nei pipistrelli e che sia stato trasmesso ai cammelli in un lontano passato.

Secondo alcuni ricercatori CoV-19 avrebbe fatto il salto di specie pipistrello- uomo attraverso un'altro mammifero il pangolino cinese.

Il pangolino cinese è una delle poche specie di questo mammifero dotato di scaglie.

Si nutre di insetti e formiche di cui rompe i nidi con le sue unghie spesse.

I genomi dei coronavirus trovati nel pangolino cinese e nell'uomo sono simili.

Non sono però identici per le mutazioni che avrebbero aperto al Virus la possibilità dello spillover sulla nostra specie, ma assimilabili per il circa 96%.

Se questa percentuale in realtà non è tanto elevata numero, che i contatti tra l'uomo e il pangolino sono frequenti, soprattutto in Cina.

Il pangolino Infatti è diventato un cibo pregiato nei ristoranti e le sue scaglie vengono utilizzate come rimedio dalla medicina tradizionale cinese.

Nonostante le scaglie del pangolino non abbiano alcun potere curativo la pratica costituito esclusivamente da cheratina sono comunque molto ricercate in zona è vero che vengono organizzate addirittura spedizioni locali a caccia di pangolino.

## MICROBIOLOGIA DEI CORONAVIRUS

Il coronavirus sono un genere di virus ad RNA, appartenenti alla famiglia dei coronavirus che possono causare diverse malattie nell'uomo, principalmente infezione del tratto respiratorio superiore e gastrointestinale.

La gravità di queste condizioni è molto variabile dal momento che il coronavirus sono responsabili sia di una buona parte delle comuni sindrome da raffreddamento sia di sindromi respiratorie gravi come la SARS (sindrome respiratoria acuta grave) e la MERS (sindrome respiratoria medio-orientale).

Il loro nome deriva dal caratteristico aspetto del virione al microscopio elettronico, dovuto alle proteine di superficie del mantello virale, (Spike), che creano un'immagine che ricorda una corona.

Il coronavirus sono comuni in molte specie animali come i cammelli e i pipistrelli, e in alcuni casi, possono fare il cosiddetto salto di specie e infettare l'uomo per poi diffondersi nella popolazione.

wikymed@gmail.com

## SARS

La SARS, è una sindrome respiratoria acuta grave, stata descritta per la prima volta in Cina nel 2002.

La malattia ha provocato fra il 2002 e il 2003 oltre 8000 casi accertati in 26 diversi Paesi con 774 decessi e una letalità stimata del 10%.

Dal 2004 non si sono individuati altri casi.

Resta incerta l'epidemiologia e l'ecologia dell'infezione, il serbatoio del virus è stato individuato nei pipistrelli, ma il passaggio all'uomo avviene attraverso un ospite intermedio, lo zibetto, considerato in Cina una prelibatezza alimentare.

Il meccanismo principale di mortalità e letalità della SARS è la cosiddetta sindrome da distress respiratorio ARDS, per cui, dopo l'infezione dell'epitelio delle vie respiratorie inferiori, mediata dall'interazione della proteina di superficie del virus con il recettore ACE 2, si scatena una violenta infiammazione acuta dei polmoni che porta alla formazione di uno strato di fibrina sugli alveoli polmonari impedendo così gli scambi gassosi.

La ARDS è una condizione molto grave che richiede interventi complessi come la ECMO (extracorporeal membrane oxygenation).

Ad oggi non sono stati identificati farmaci efficaci né è stato prodotto un vaccino.

## MERS

La MERS sindrome respiratoria mediorientale è originata nel 2012 in Arabia Saudita per poi diffondersi in altri paesi del Medio Oriente dove ha registrato il maggior numero di casi, e nel resto del mondo (27 casi all'apice dell'epidemia).

Diversamente dalla SARS, la MERS non è mai scomparsa e l'infezione continua a trasmettersi all'uomo dai cammelli, mentre la trasmissione uomo-uomo ha colpito soprattutto gli operatori sanitari che hanno curato i pazienti. anche a gennaio 2020 sono stati segnalati casi sporadici di MERS negli Emirati Arabi.

I pazienti che sviluppano questa infezione presentano oltre disturbi respiratori gravi, importanti complicazioni intestinali e talora un danno renale acuto.

Questo diverso spettro clinico è stato correlato a un diverso recettore di ingresso utilizzato dal virus per entrare nelle cellule ospiti, la molecola CD26 (dipeptidil-peptidasi 4, DPP4) espressa non solo dell'epitelio delle basse vie respiratorie ma anche in quelle dell'apparato intestinale e renale.

Anche per la MERS non sono disponibili farmaci specifici né è stato sviluppato alcun vaccino per cui ci si limita ad applicare misure di contenimento della trasmissione secondaria.

## SARS-CoV-2

Il coronavirus SARS-CoV-2 è stato sequenziato a metà gennaio da ricercatori cinesi e successivamente in altri laboratori del mondo, compreso quello italiano, all' Istituto Nazionale per le malattie Infettive Lazzaro Spallanzani.

Il coronavirus studi Group ne ha sviluppato la tassonomia confermando che si tratta di un virus nuovo appartenente alla famiglia dei coronavirus, e strettamente imparentato con il responsabile della SARS con il quale condivide il 80% della sequenza genica.

La parentela è ancora più stretta con alcuni virus della famiglia coronaviridae naturali dei pipistrelli l'omologia arriva al 96,2%

Il virus che dalla Cina ha praticamente conquistato tutto il resto del mondo ha la medesima sequenza del virus originariamente isolato a Whan, a prova che sia avvenuto un solo evento di passaggio di specie e al momento non si sono verificate mutazioni o perlomeno non mutazioni importanti.

Così come SARS, SARS CoV-2 utilizza per entrare nella cellula ospite il recettore ACE 2.

Al momento non è stata ancora individuata con certezza la specie animale di origine anche se forti evidenze portano a pensare che siano i pipistrelli della specie *Rinolo affinis*, per trasmissione diretta l'uomo o quando un ospite intermedio il più accreditato sembra essere il pangolino.

È possibile che la permanenza dei pipistrelli a stretto contatto con altri animali e con gli esseri umani, abbia favorito le mutazioni e il passaggio di specie, sempre in analogia a quanto è avvenuto con le altre sindromi respiratorie dovute agli altri coronavirus.

La correlazione epidemiologica con il mercato all'ingrosso del pesce di Whan focolaio è stata accertata.

In questo mercato non vengono venduti solo prodotti ittici ma anche animali selvatici che fanno parte della cultura culinaria cinese come i pipistrelli, è il pangolino, quest'ultimo utilizzato non solo in cucina ma anche la medicina tradizionale cinese nonostante le sue squame non abbiano alcun potere terapeutico dimostrato.

## MODALITÀ DI TRASMISSIONE

Le modalità di trasmissione interumana dei coronavirus sono:

PER VIA AEREA → mediante la saliva e l' aerosol delle secrezioni delle vie aeree superiori veicolati da tosse o starnuti

PER CONTATTO DIRETTO RAVVICINATO → con la stretta di mano e toccando con le mani contaminate le mucose di bocca piccola naso e occhi per via oro-fecale

Si ricorda che la stretta prossimità tra contatti è da intendersi indicativamente come una distanza entro 2 metri

wikymed@gmail.com

Mentre è accertato che l'ingresso dell'aerosol può avvenire oltre che attraverso le vie aeree anche attraverso le mucose congiuntivali e orali, non è chiaro se una persona possa infettarsi anche toccando superfici o oggetti contaminanti dal virus e poi toccandosi bocca, naso e occhi. In analogia con il comportamento di altri virus della stessa famiglia, si ipotizza che la trasmissione legata all'aerosol di particelle virali sia proporzionale alla gravità dei sintomi respiratori.

Il virus può venire trasmesso anche da asintomatici e paucisintomatici.

Una ricerca effettuata in pazienti ricoverati in un ospedale cinese e affetti da covid-19 hanno rilevato la presenza del virus sia in campioni ematici che in tamponi anali.

In una fase tardiva dell'infezione, la positività è anzi risultata più frequente nei campioni anali rispetto agli orali, suggerendo la possibilità di una trasmissione per via oro- fecale.

Uno studio su donne in gravidanza e con malattia respiratoria acuta e infezione accertata, che hanno partorito con taglio cesareo, non ha rivelato alcun caso di trasmissione verticale dell'infezione da madre al feto al momento del parto.

Al momento non è invece possibile sapere gli effetti sul prodotto del concepimento, di un eventuale infezione contratta in età gestazionale che precoce.

Se alcuni studi dicono che il virus potrebbe avere una certa resistenza su metallo, vetro o plastica è altrettanto vero che è molto facile da inattivare nell'arco di pochi minuti con adeguate procedure di disinfezione delle superfici con etanolo, perossido di idrogeno o ipoclorito di sodio. Meno efficace sembra invece essere la clorexidina.

Il periodo di incubazione è stimato fra i 2 e i 14 giorni, con una media di 5 giorni, anche se dati recenti sembrerebbero indicare la possibilità anche di tempi di incubazione maggiori.

## SINTOMATOLOGIA

I sintomi più comuni di un'infezione delle Alte vie respiratorie da parte dei coronavirus nell'uomo includono febbre, tosse, cefalea, faringodinia, difficoltà respiratorie, malessere generale per un breve periodo di tempo. nei casi più gravi l'infezione polmonare può evolvere in polmonite o broncopolmonite, sindrome da distress respiratorio acuto, insufficienza renale, fino alla morte..

L'interessamento delle basse vie respiratorie e le complicanze sono più frequenti nelle persone con preesistenti patologie croniche dell'apparato cardiovascolare e respiratorio e nelle persone con immunodepressione, nei neonati, e negli anziani.

Studi retrospettivi su pazienti ricoverati in ospedale, che rappresentano verosimilmente il sottogruppo più grave, hanno confermato un'età media dei contagiati nella fascia adulta, con una media variabile dai 35 ai 60 anni

La prevalenza dell'infezione è maggiore nei soggetti di sesso maschile e i pazienti che necessitano ricovero in terapia intensiva hanno più spesso malattie croniche o età avanzata.

Il quadro dell'infezione da SARS-CoV- 2 è quella della polmonite virale acuta, anche se sono emerse manifestazioni atipiche.

I sintomi di esordio dell'infezione sono piuttosto aspecifici e si presentano nel 90% dei casi in forma sindromica: iperpiressia con febbre anche elevata, ma sono frequenti anche i casi di febbricola che perdura per tanto tempo

wikymed@gmail.com

- Tosse → intendere secca presente fino nel 80% dei casi, più raramente produttiva
- Malessere → presente dal 40 al 80% dei casi
- Dispnea si presenta Inoltre la metà dei casi entro una mediana di 8 giorni
- Faringodinia
- Cefalea
- Mialgia
- Anosmia
- Disegusia
- Nausea e vomito

( alcuni pazienti possono manifestare soltanto una febbriola persistente scariche diarroiche)

Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi e il ricovero è di circa 7 giorni mentre le complicanze si manifestano in genere dopo 9 giorni, sono spesso seguite dalla necessità di immediato il ricovero in terapia intensiva per il supporto ventilatorio.

La mortalità ospedaliera è del 4%.

Ad oggi non si hanno dati certi riguardo alla durata dell'immunità acquisita nei soggetti sopravvissuti all'infezione.



Il quadro clinico tipico del paziente affetto da infezione da covid-19 è costituito da febbre che può essere anche oltre i 39 C, che può restare costantemente elevata oppure essere intervallata da periodi di apiressia o febbriola che possono perdurare anche per tanto tempo; cefalea, astenia marcata, tosse secca perdita del gusto e dell'olfatto.

Inoltre può essere presente un quadro di congiuntivite.

I pazienti possono avere una saturazione normale o pauci normale a riposo ma cade drasticamente facendo il test del cammino.

## PATOGENESI

### CoV 19 e polmone

Il virus ha un tropismo per le cellule epiteliali e per replicarsi a livello polmonare, va ad infettare le cellule alveolari di tipo 2, le quali sono in grado di replicarsi permettendo la contemporanea replicazione virale

L'epitelio alveolare è composto da cellule alveolari di tipo 1, (cellule squamose), da cellule alveolari di tipo 2 e da macrofagi.

Le cellule alveolari di tipo 1 sono molto sottili e di conseguenza, pur essendo meno numerose delle cellule di tipo 2, occupano la maggior parte della superficie dell'alveolo, circa il 95%, fisiologicamente sono deputate allo scambio respiratorio e non sono in grado di replicarsi.

Le cellule alveolari di tipo 2 sono invece in grado di replicarsi, dando origine sia alle cellule alveolari di tipo 2, sia alle cellule alveolari di tipo 1.

Le cellule di tipo 2 contengono organelli granulari secretori detti anche corpi lamellari, fusi con le membrane cellulari. la funzione di questi organelli è quella di produrre il surfattante polmonare che viene secreto nello spazio alveolare.

Il surfattante polmonare Ha funzione di tensioattivo, ed è costituito da una miscela di lipidi e proteine.

Il ruolo principale del surfattante nell'alveo è quello di ridurre la tensione superficiale fra l'aria e la superficie umida dell'alveolo stesso.

La tensione superficiale è la tensione meccanica di coesione delle particelle di un liquido sulla sua superficie esterna a contatto con una materia diversa quale ad esempio l'aria.

La tensione superficiale fa sì che nell'aria una goccia di liquido, ad esempio di acqua, abbia la minima superficie esterna e rapporto alla sua massa.

I tensioattivi sostanze che hanno la proprietà di abbassare la tensione superficiale, nel nostro caso fra il liquido e l'aria permettendo il contatto fra i due.

**Covid-19 infettando le cellule alveolari di tipo 2 interferisce pesantemente con la produzione di surfattante.**

Se sull'albero polmonare agisse solo la tensione superficiale non contrastata dal surfattante, l'alveolo poco alla volta collaserebbe, perché la tensione superficiale tenderebbe a mantenere la minima superficie esterna alveolare a contatto con l'aria

Quindi gli alveoli più piccoli tenderebbero poco alla volta a collassare e a sparire e di conseguenza tutto il polmone tenderebbe alla fine a collassare.

Questa tensione del polmone a collassare è contrastata dal movimento inspiratorio che cerca di espandere il polmone, e fa sì che ci sia una diminuzione di pressione nell'interstizio. Il tentativo disperato del paziente di usare tutti i muscoli inspiratori, diaframma compreso, per tentare di riempire di aria al polmone che tende per la tensione superficiale degli alveoli a collassare, agisce sull'interstizio polmonare come una pompa aspirante.

wikymed@gmail.com

L'interstizio comincia a riempirsi di liquido e quant'altro che arriva dal circuito sanguigno sul lungo tende man mano a strutturarsi in una polmonite interstiziale.

Riepilogando, un'infezione di covid-19 va a infettare proprio le cellule alveolari di tipo 2 interferendo con la produzione del surfattante. Poco alla volta per mancanza di surfattante, con l'aumento della tensione superficiale, gli alveoli tendono a collassare riducendo il loro volume, di conseguenza tutto il polmone tenderebbe a collassare e tenderebbe a diminuire il suo volume, Ma la diminuzione di volume di tutto il polmone non è possibile perché il movimento inspiratorio, cercando di dilatare il polmone, fa esattamente la cosa opposta al collasso, ovvero espande il volume del polmone.

**La riduzione per carenza del surfattante del volume alveolare in un polmone che invece si dilata nell'atto inspiratorio, crea nell'interstizio, durante l'espiazione, una diminuzione di pressione. questa diminuzione di pressione tende a richiamare nell'interstizio liquidi e sostanze che poco alla volta si organizzano dando luogo alla polmonite interstiziale.**

L'Interstizio polmonare durante l'ispirazione si viene a ritrovare in una situazione di "bassa pressione", situazione pericolosa perché richiama sostanze infiammatorie che vengono ad infarcire sempre di più l'interstizio polmonare. Verso la polmonite interstiziale può essere da patologia concomitanti che nella fase inspiratoria rendono più difficoltoso l'ingresso dell'aria nelle vie respiratorie..

Covid-19 ha un tropismo per gli epiteli compresi quelli vascolari e secondo alcuni studi si comporterebbe creando un danno simile a quello che si rinviene in alcune patologie autoimmuni, produzione di analoghe citochine.

Questa evidenza ha portato all'introduzione nella terapia del tocilizumab anche conosciuto come Atilizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato che viene utilizzato soprattutto nei pazienti con artrite reumatoide.

## LABORATORIO

Al momento del Ricovero gli esami di laboratorio possono mostrare leucopenia e linfopenia, trombocitopenia e aumento degli indici di flogosi soprattutto della proteina c-reattiva.

Il peggioramento dei parametri coagulativi con un aumento dei livelli del D-dimero è un allungamento del tempo di protrombina sembrano essere associati ad una cattiva prognosi.

## REAL TIME PCR

L'indagine al momento più attendibile per dimostrare un infezione da covid-19, pur con i suoi limiti dal momento che anche in questo caso si hanno dei falsi negativi, e la Real Time PCR su campioni respiratori o su siero la diagnosi molecolare deve essere necessariamente effettuata laboratori dei principali ospedali pubblici individuati dalle regioni su campioni clinici respiratori secondo il protocollo validato di Real Time PCR per SARS- CoV2.

La diagnosi di laboratorio del virus va effettuata, dov'è possibile, su campioni biologici prelevati dalle basse vie respiratorie, espettorato o lavaggio broncoalveolare.

Se i pazienti non presentano segni di malattia delle basse vie respiratorie, o se la raccolta dei materiali del tratto respiratorio inferiore non è possibi da reperire (il lavaggio bronco-alveolare è più indaginoso) anche se è clinicamente indicata, si raccomanda la raccolta di campioni prelevati dalle alte vie respiratorie, rinofaringe e orofaringe.

In caso di risultato negativo in paziente fortemente sospetto, si raccomanda di ripetere il prelievo dei campioni biologici in tempi successivi e da diversi siti del tratto respiratorio.

I test positivi devono venire validati dall' ISS.

## . IMAGING

L'esame radiografico standard del torace e gravato da bassa sensibilità nell'identificazione delle alterazioni polmonari più precoci dell'infezione da covid-19 caratterizzate da opacità a vetro smerigliato pertanto non è l'esame radiologico indicato nelle fasi iniziali di malattia potendo risultare completamente negativo.

È necessario infatti , considerare come in molte delle infezioni polmonari acquisite in comunità, le alterazioni si rendano manifeste alla RX del torace entro un intervallo di tempo di solito di 12 ore dall'inizio della sintomatologia e quindi l'esame può essere negativo quando effettuato troppo precocemente.

Nelle fasi più avanzate dell'infezione la radiografia del torace mostra opacità alveolari multifocali bilaterali, che tendono alla confluenza sino all' opacamento completo del polmone con possibile piccola falda di versamento pleurico associato. Per contro, la TC del torace, in particolare la TC ad alta risoluzione, HCRT, è la metodica di scelta nello studio della polmonite covid-19 anche nelle fasi iniziali data l'elevata sensibilità della metodica.

## HCRT

La polmonite covid-19 presenta reperti e pattern TC vari ed aspecifici, potendo trovarsi anche in altre infezioni polmonari, come quelli dell'influenza, da CMV, e da altri coronavirus quali SARS e MERS, da streptococco, e nelle polmoniti atipiche da clamidia e micoplasma.

Al momento sono stati effettuati 6 studi su coorti di pazienti con diagnosi accertata di COVID-19. i reperti più comuni riscontrati in TC sono le aree a "vetro smerigliato o ground glass", multifocali, bilaterali, associate ad aree di consolidamento, con distribuzione a chiazze, prevalentemente periferiche /sub pleuriche e con maggior coinvolgimento delle regioni e posteriori dei lobi inferiori.

Nelle polmoniti COVID 19 associate e è stato osservato anche il pattern Ground glass puro, focale o multifocale e il pattern "crazy paving", con aree di ground glass sovrapposte a ispessimento liscio dell'interstizio interlobulare e intralobulare.

La TC polmonare è utile non soltanto in fase diagnostica ma anche per seguire il decorso della malattia, infatti è noto che la frequenza dei reperti riscontrati correla con la storia naturale dell'infezione.

Il danno polmonare acuto correla con l'iniziale comparsa di aree di aumentata densità con aspetto ground glass, che tendono progressivamente a confluire in aree di consolidazione con predilezione per le zone sub pleuriche periferiche.

Mettere nelle fasi iniziali sono presenti opacità ground-glass periferiche bilaterali, in uno stadio più avanzato di malattia, i segmenti coinvolti aumentano di numero per cui il numero di ground glass si estende coinvolge una percentuale sempre maggiore del parenchima, passando da solo periferico a sempre più fino ad arrivare alla vera e propria consolidazione parenchimale..

L'evoluzione è caratteristica di questa specifica patologia, in quanto il coronavirus è in grado di determinare una polmonite virale primaria, Infatti, mentre le altre polmoniti virali consolida nel momento in cui vi si sovrappone un'infezione batterica, nell' infezione da covid-19 lo stesso patogeno riesce ad arrivare nelle diramazioni più periferiche dell'albero bronchiale e a determinare una consolidazione parenchimale senza sovrainfezione batterica con quadro di polmonite virale primaria.

wikymed@gmail.com

La TC è uno strumento importante che deve comunque essere utilizzato con criterio ed eseguito quando può veramente avere un impatto sul Management e sulla terapia di fondo.

Se ad esempio vogliamo valutare se e quanto sono aumentati gli addensamenti polmonari, per decidere gentilmente di anticipare l'intubazione, Allora l'attesa è opportuna.

Se invece vogliamo semplicemente prendere atto che il paziente sta peggiorando ma effettivamente la terapia in atto è già massimizzata, non ha senso eseguire l'esame, evitando inutili rischi infettivi nel trasporto del paziente in radiologia.

## ECOGRAFIA POLMONARE

L'ecografia polmonare in un contesto clinico come quello della polmonite da COVID 19 ha una serie di innegabili vantaggi, come la migliore facilità di disinfezione, (la sonda può essere disinfettata con alcool al 95%), la minore area di contatto con i pazienti, e la possibilità di eseguire l'esame senza spostare il paziente in barella, riducendo così il rischio di diffondere il virus, pur rispettando le adeguate misure di protezione. L'impossibilità di mantenere una distanza minima di sicurezza medico-paziente lo rende un esame a rischio per gli operatori sanitari.

I risultati dell'ecografia polmonare sembrano correlarsi molto bene con quelli della TC del torace. Con l'aumentare infatti della gravità della malattia è stata osservata la seguente evoluzione:

### FASE PRESINTOMATICA

Corrisponde al quadro meno grave, in questa fase in TC sono evidenziabili poche aree di iperdensità a vetro smerigliato localizzate prevalentemente nei campi inferiori e posteriori che si correlano in ecografia alle linee B alternate ad aree con normali linee A. I diaframmi sono ipomobili già dai primi giorni.


### PRIMA SETTIMANA

In TC sono visibili opacità a vetro smerigliato bilaterali più confluenti, questo quadro si correla in ecografia alle linee B coalescenti che formano chiazze di bianco, "segno a cascata" e linea pleurica rugosa.

wikymed@gmail.com

## SECONDA SETTIMANA

In TC sono documentabili piccoli consolidamenti periferici sub pleurici bilaterali mentre in ecografia si evidenziano linee B dense e fisse rispetto allo sliding pleurico.

 Nelle forme più severe ,aumenta progressivamente il volume del polmone consolidato con assenza di colore al color doppler NEI consolidamenti, ed è possibile evoluzione verso una sindrome da distress respiratorio. Il parenchima polmonare è privo di aria per cui può essere apprezzato all'ecografia come un qualsiasi organo parenchimoso, epatizzazione del polmone.

All'interno del polmone consolidato ci sono delle strutture ramificate iperecogene perché contengono aria e si parla quindi di consolidamento polmonare a bronchi.

Questo è rilevabile sotto forma di broncogramma aereo.

Questo quadro può talvolta essere responsivo alla pronoterapia.

## FARMACI UTILI NELLA INFEZIONE DA SARS COVID 19

AZITROMICINA 500 mg 1 cp die per 6 giorni (no riduzioni per GFR). o In alternativa (se controindicazioni o allergie): Cefixima 400 mg die per 5 giorni o Trimetoprim/sulfametossazolo 160 / 800 mg, 1cp 2 volte al dì per 5 giorni

NB: in caso di sospetta sepsi o evidenza di infezione intraprendere terapia antibiotica specifica,

wikymed@gmail.com

**IDROSSICLOROCHINA (Plaquenil) o 2 compresse da 200 mg ogni 12 ore per le prime due dosi o poi 1 compressa da 200 mg ogni 12 ore o durata terapia: 14 giorni o per TUTTI i pz, sul territorio ed ospedalizzati**

NB: attenzione a possibile allungamento QT (azitromicina + idrossiclorochina) e a maculopatia retinica (idrossiclorochina)

### **CLOROCHINA**

Studi clinici hanno dimostrato l'attività in vitro e nel modello animale della cloroquina fosfato come antivirale nei confronti del virus della SARS (9, 10) e dell'influenza aviaria.

Sembra infatti che la cloroquina possa esplicare la sua efficacia antivirale incrementando il PH endosomiale necessario per la fusione virus/cellula ospite. Inoltre la cloroquina appare interferire con la glicosilazione dei recettori cellulari di SARS COV 19.

La cloroquina ha inoltre attività immunomodulante, che potrebbe amplificare l'attività antivirale in vivo. Il farmaco ha una buona penetrazione all'interno dei tessuti anche dopo somministrazione per via orale ad un dosaggio di 500 mg.

Nel febbraio 2020 un panel di esperti in Cina ha riassunto i risultati dell'impiego di cloroquina nel trattamento dell'infezione acuta da COVID-19, suggerendo che l'impiego del farmaco si associ al miglioramento del tasso di successo clinico, alla riduzione dell'ospedalizzazione e al miglioramento dell'outcome del paziente. Il panel raccomanda l'uso del farmaco al dosaggio di 500 mg per 10 giorni. In alternativa è possibile utilizzare, se non fosse disponibile cloroquina, idrossiclorochina 200 mg.

**TERAPIA STEROIDEA (per tutti i pazienti ricoverati) : o METILPREDNISOLONE (Urbason) 1 mg/Kg ev una volta al giorno per 5 giorni** (range: 0.5-1.5mg/Kg, in relazione a clinica e comorbidità, max 100 mg totali) o poi scalare come segue: 0,5 mg/Kg per 5 giorni (max 50 mg), quindi 0,25mg/Kg per 11 giorni (max 25 mg)

**TERAPIA ANTICOAGULANTE:** o ENOXAPARINA 4.000 UI s.c. una volta al dì o NB: aggiustamento posologico secondo peso e GFR ed eventuale incremento dose (x2) in relazione a ed imaging o sino a risoluzione dei sintomi e ripresa dell'attività fisica.

Somministrare In assenza di controindicazioni a tutti i pazienti (sia sul territorio che ospedalizzati) vista l'elevata incidenza di complicanze trombotiche nei pz con COVID-19 → utile stretto monitoraggio clinico e laboratoristico (D-dimero).

**GASTROPROTEZIONE** (es. Pantoprazolo 20 o 40 mg die)

wikymed@gmail.com

PARACETAMOLO a.b. oppure flectadol 1gr ev (se iperpiressia refrattaria: voltaren 1/2 f.la s.c. seguita da 1 f.la in sol fisiologica –volume totale 50cc .

## RICORDARE.....

ACE-INIBITORI E SARTANI: allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, la relazione tra assunzione di queste classi di farmaci e l'infezione è ad oggi solo un'ipotesi da verificare attraverso specifici progetti di ricerca. Non solo non esistono elementi tali da giustificare la modificazione di terapie che comprendano l'utilizzo di tali farmaci, ma la loro sospensione esporrebbe i pazienti ad un grave pericolo sia in termini di aumento del rischio cardiovascolare che nell'ottica di una infezione intercorrente.

FANS: non ci sono chiare evidenze scientifiche a supporto degli effetti negativi dell'ibuprofene e di altri FANS sull'evoluzione dell'infezione da COVID-19. Pur tuttavia, in attesa di studi clinici mirati, per il trattamento della febbre e degli altri sintomi generali da COVID-19 è consigliato l'uso di paracetamolo come prima scelta.

VITAMINA C: non ci sono evidenze scientifiche a supporto dell'effetto protettivo di alte dosi di vitamina c/ascorbato nei confronti dell'infezione da COVID-19.

Dosi eccessive (>2g/die) possono altresì provocare disturbi gastrici e soprattutto favorire la precipitazione di sali di ossalato nelle vie urinarie e la ritenzione di potassio.

wikymed@gmail.com

www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.



www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it



www.unidocs.it

www.unidocs.it