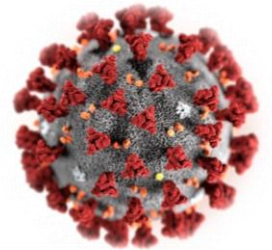




UNIVERSITÀ
DI PAVIA

***LA FACOLTÀ DI MEDICINA
DELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA
NELL'EMERGENZA COVID-19***





UNIVERSITÀ
DI PAVIA



INTRODUZIONE

- **NOTA DEL MAGNIFICO RETTORE**

Prof. Francesco Svelto. Magnifico Rettore dell'Università di Pavia

- **LA FACOLTÀ DI MEDICINA DELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA DI FRONTE ALL'EPIDEMIA COVID L' IMPEGNO DEI NOSTRI DOCENTI E RICERCATORI**

Prof. Marco Benazzo. Presidente della Facoltà di Medicina

- **INFEZIONE DA SARS -CoV-2: LA NECESSITÀ DI INFORMARE E CONDIVIDERE IL SAPERE**

Prof. Marco Paulli

- **RISPOSTA MEDICA E RISPOSTA SCIENTIFICA: DUE AZIONI INTEGRATE MA SU SCALE TEMPORALI DIVERSE**

Prof. Vittorio Bellotti

INDICE DEI CONTRIBUTI

- **IL CONTRIBUTO DELLA STORIA DELLA MEDICINA**

Prof. Paolo Mazzarello

- **IL CONTRIBUTO DELLE MALATTIE INFETTIVE**

Prof. Raffaele Bruno

- **IL CONTRIBUTO DELL'ANESTESIA E RIANIMAZIONE**

Prof. Giorgio Iotti

- **IL CONTRIBUTO DEL PRONTO SOCCORSO - MEDICINA D'EMERGENZA**

Prof. Stefano Perlini

- **IL CONTRIBUTO DELLA PNEUMOLOGIA**

Prof. Angelo Corsico

- **IL CONTRIBUTO DELLA MEDICINA INTERNA**

Prof. Antonio Di Sabatino

- **IL CONTRIBUTO DELLA VIROLOGIA**

Prof. Fausto Baldanti

- **IL CONTRIBUTO DELL'OTORINOLARINGOIATRIA**
Prof. Marco Benazzo

- **IL CONTRIBUTO DELLA PEDIATRIA**
Prof. Gianluigi Marseglia

- **IL CONTRIBUTO DELLA CARDIOLOGIA**
Prof. Silvia Priori

- **IL CONTRIBUTO DELLA CARDIOCHIRURGIA**
Prof. Andrea Maria D'Armini

- **IL CONTRIBUTO DELL'ANATOMIA PATOLOGICA**
Prof. Marco Paulli

- **IL CONTRIBUTO DELLA RADIOLOGIA E DELLA NEURORADIOLOGIA**
Prof. Lorenzo Preda

- **IL CONTRIBUTO DELLA NEUROLOGIA**
Prof. Cristina Tassorelli

- **IL CONTRIBUTO DELLA PSICHIATRIA**
Prof. Pierluigi Politi

- **IL CONTRIBUTO DELLA GERIATRIA**
Prof. Sebastiano Bruno Solerte

- **IL CONTRIBUTO DELLA CHIRURGIA GENERALE**
Prof. Andrea Pietrabissa

- **IL CONTRIBUTO DELLA CHIRURGIA VASCOLARE**
Prof. Enrico Maria Marone

- **IL CONTRIBUTO DELL'EMATOLOGIA**
Prof. Luca Arcaini

- **IL CONTRIBUTO DELL'ONCOLOGIA**
Prof. Paolo Pedrazzoli

- **IL CONTRIBUTO DELL'ENDOCRINOLOGIA**
Prof. Luca Chiovato

- **IL CONTRIBUTO DELLA NEFROLOGIA**
Prof. Ciro Esposito

- **IL CONTRIBUTO DELL'OSTETRICIA E DELLA GINECOLOGIA**
Prof. Arsenio Spinillo

- **IL CONTRIBUTO DELL'ODONTOIATRIA**
Prof. Rodriguez Y Baena Ruggero

- **IL CONTRIBUTO DELLA MEDICINA LEGALE**
Prof. Antonio Osculati

- **IL CONTRIBUTO DELLA BIOCHIMICA**
Prof. Vittorio Bellotti

- **IL CONTRIBUTO DELLA BIOCHIMICA CLINICA**
Prof. Giovanni Palladini

- **IL CONTRIBUTO DELLA PATOLOGIA GENERALE/IMMUNOLOGIA**
Prof. Ermanno Gherardi

- **IL CONTRIBUTO DELLA BIostatISTICA ED EPIDEMIOLOGIA CLINICA**
Prof.ssa Cristina Montomoli

- **IL CONTRIBUTO DELL'ANATOMIA UMANA**
Prof. Piero Micheletti

- **IL CONTRIBUTO DELLE SCIENZE FILOSOFICHE**
Prof. Sergio Filippo Magni, Prof. Luca Vanzago, Prof.ssa Silvana Borutti

- **IL CONTRIBUTO DELLE SCIENZE ECONOMICHE ED AZIENDALI**
Prof. Pietro Previtali

NOTA DEL MAGNIFICO RETTORE

La Facoltà di Medicina dell'Università di Pavia, con le sue competenze, i suoi uomini e le sue donne, è stata ed è uno dei protagonisti nella lotta al Covid-19.



Nei terribili e difficili mesi di emergenza e lockdown, dominati dall'incertezza e dalla paura, i medici dell'Università e dei tre IRCCS di Pavia hanno curato, informato, rassicurato e messo in

guardia, consigliato l'intero Paese. Con competenza e disponibilità sono divenuti volti noti, esperti ai quali affidare la speranza di una cura risolutiva, di un test efficace, di una definitiva risposta.

L'emergenza non è ancora conclusa, anche se una nuova fase di allentamento delle restrizioni è stata avviata. Sono particolarmente orgoglioso di inaugurare idealmente questa nuova fase con la pubblicazione dedicata alla Facoltà di Medicina dell'Università di Pavia nell'emergenza Covid-19.

Si tratta di un testo ricco di informazioni scientifiche, che rende conto dell'attività interdisciplinare che da sempre caratterizza la nostra università. Un documento certamente prezioso per gli studenti e per la società tutta. Ma soprattutto una straordinaria testimonianza dell'enorme lavoro svolto in questi mesi da medici e ricercatori impegnati in prima linea in attività di assistenza e ricerca nelle varie strutture sanitarie del territorio. L'Università ha saputo condividere con efficacia e spirito di collaborazione valori ed esperienze, dando prova di grande competenza.

Sono rappresentati in questa pubblicazione tutti i settori scientifici della Facoltà di Medicina, con una sintetica ma esaustiva presentazione dei principali avanzamenti delle conoscenze sugli aspetti clinici e biologici della nuova malattia.

Accanto ai medici, esattamente come accadeva nel 1361, anno di fondazione dell'Università di Pavia, ci sono i filosofi, il cui apporto, insieme a quello dei bioeticisti e degli economisti, contribuisce a definire la nuova Medicina sociale, a comprendere il periodo in cui viviamo e il nuovo ruolo che ciascuno di noi è chiamato a rivestire. Affrontare l'emergenza sanitaria, superare la crisi economica, proporre modelli innovativi per la società sono le istanze che impegnano in questo momento tutta la comunità accademica.

A nome dell'Università di Pavia ringrazio tutti i docenti, i medici, i ricercatori che in questi mesi hanno vissuto in prima linea l'emergenza Covid-19, e che qui hanno testimoniato la loro passione e la loro dedizione. Sono rianimatori, anestesisti, medici d'emergenza, infettivologi, pneumologi, internisti, otorinolaringoiatri, pediatri, cardiologi, cardiocirurghi, anatomo-patologi, neurologi, psichiatri, geriatri, chirurghi generali, chirurghi vascolari, ematologi, oncologi, endocrinologi, nefrologi, ostetrici e ginecologi, odontoiatri, medici legali, biochimici, immunologi, biostatistici, filosofi ed economisti.

In queste pagine si raccontano mesi drammatici ed impensabili.

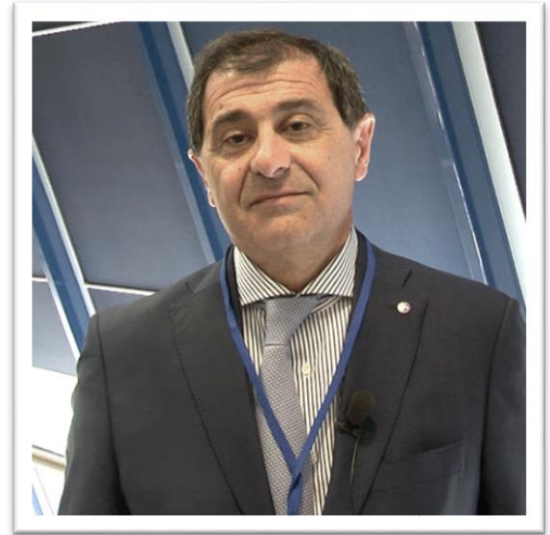
Ho voluto condividere questa esperienza con tutta la Comunità.

***Prof. Francesco Svelto
Magnifico Rettore dell'Università di Pavia***

LA FACOLTÀ DI MEDICINA DELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA DI FRONTE ALL'EPIDEMIA COVID. L' IMPEGNO DEI NOSTRI DOCENTI E RICERCATORI

La Facoltà di Medicina della Nostra Università è stata chiamata anch'essa a confrontarsi con il COVID 19.

È sotto gli occhi di tutti l'impegno profuso dai nostri Docenti e Ricercatori, che hanno fronteggiato la pandemia operando senza sosta nelle varie strutture sanitarie del territorio. Questo impegno, profuso soprattutto nell'ambito dei tre I.R.C.C.S. pavesi, il Policlinico S. Matteo, l'Istituto Mondino e la



Fondazione Maugeri, ha riscosso ampi consensi a livello sia nazionale che internazionale, dimostrando ancora una volta come a Pavia esistano competenze culturali, scientifiche e cliniche di grande valore per la nostra società. Mi sia concesso di affermare che questo mi rende ulteriormente orgoglioso di ricoprire il ruolo di Presidente della Facoltà di Medicina dell'Università di Pavia.

È importante che questo patrimonio di conoscenze e professionalità così profondamente integrate nella nostra scuola di medicina e nell'ateneo sia meglio conosciuto in prima istanza dai nostri studenti, da tutto il personale accademico, e anche dalla società civile. Ho così accolto con grande favore la proposta che mi è stata avanzata da Vittorio Bellotti, e Marco Paulli, un biochimico e un anatomo patologo, di raccogliere, nel sito della Facoltà, una serie di contributi sintetici da parte dei Colleghi in rappresentanza dei diversi settori medici e scientifici impegnati a vario titolo sul fronte del COVID 19, a cominciare dal Prof. Raffaele Bruno la cui immagine in “prima linea” apre simbolicamente la serie dei contributi.

Prof. Marco BENAZZO
Presidente della Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università di Pavia

INFEZIONE DA SARS CoV-2: LA NECESSITÀ DI INFORMARE E CONDIVIDERE IL SAPERE

... “Nessun uomo è un’isola, intero in sé stesso; ciascuno è un pezzo del continente, una parte dell’oceano. Se una zolla di terra viene portata via dal mare, l’ Europa ne sarebbe diminuita così come lo sarebbe un promontorio, così come lo sarebbe il castello di un tuo amico [...], la morte di un qualsiasi uomo mi diminuisce, perché sono preso nell’umanità e perciò non mandare mai a



chiedere per chi suona la campana, essa suona per te”...Queste parole di John Donne, così piene di significato, contenute nella raccolta “Devozioni per occasioni di emergenza”, scritte nel 1624, ci dicono che la “morte dell’altro ci impone di riflettere sulla nostra stessa morte e sulla fragilità della condizione umana più in generale.

Credo che queste parole possano essere utili a rappresentare l’attuale situazione, nella quale la pandemia da COVID 19 ha disvelato i nostri limiti, a tutti i livelli, generando in molti di noi un senso di smarrimento e impotenza.

È difficile prevedere ora se questa pandemia porterà a un reale cambiamento del nostro modo di intendere l’organizzazione sociale e produttiva come l’abbiamo sin qui concepita; si imporranno comunque una serie di profonde riflessioni sulla effettiva sostenibilità di questo sistema globalizzato, che coinvolgeranno a pieno titolo anche l’accademia, il suo modo di fare scienza e di comunicare il sapere.

Il momento attuale, visto da alcuni come un’eccezionale opportunità di una definitiva affermazione dell’era digitale, potrebbe rivelarsi invece l’inizio di un processo involutivo nei rapporti interpersonali, con conseguenze non prevedibili sul piano sociale e relazionale.

Questo è un punto particolarmente rilevante per l'insegnamento medico dove l'aspetto pratico semeiologico e il rapporto con il paziente non potranno mai essere "digitalizzati".

In questo momento così complesso e difficile, è utile e doveroso che la Facoltà medica della nostra università renda noto, "in primis" ai nostri studenti, le modalità con le quali i nostri ricercatori si stanno quotidianamente confrontando con la pandemia, sia sul versante clinico-assistenziale che su quello della ricerca.

Tutti i settori scientifici che contribuiscono al sapere dell'intera Facoltà hanno risposto con entusiasmo all'invito di segnalare e riassumere sinteticamente i principali avanzamenti delle conoscenze sugli aspetti clinici e biologici di questa nuova malattia.

I contributi scientifici sono volutamente aperti da un intervento di uno storico della medicina, per meglio contestualizzare il momento attuale, anche alla luce delle pregresse, non meno drammatiche esperienze pandemiche.

In considerazione della varietà delle ricadute generate dalla pandemia, ci è parso anche opportuno integrare queste note con interventi di altri settori del sapere accademico che a vario titolo si relazionano con le tematiche proprie della facoltà medica.

In prima istanza i filosofi e i bioetici: i pazienti muoiono in solitudine, il dolore dei famigliari impediti nel confortare i loro cari, e privati anche della possibilità dell'elaborazione del lutto; il dramma dei medici posti di fronte a scelte dolorose ed eticamente complesse. Infine gli economisti: il settore medico con i suoi correlati costituisce un motore economico rilevante; sarà ancora così o dovremo prevedere linee di sviluppo in grado di meglio armonizzare la sempre più costosa medicina di precisione con le esigenze di una "social medicine" meno sofisticata ma più diffusa e flessibile, in funzione delle sfide globali con le quali dovremo confrontarci?

Prof. Marco PAULLI

RISPOSTA MEDICA E RISPOSTA SCIENTIFICA: DUE AZIONI INTEGRATE MA SU SCALE TEMPORALI DIVERSE

Sono giorni di allarme per la salute e di grande incertezza sulla nostra capacità di fronteggiare una nuova malattia.

Una malattia contagiosa che non solo minaccia la vita del singolo individuo, ma sovverte le modalità di relazione interumana, colpisce a fondo la nostra economia e mette in discussione convinzioni etiche e morali che ci sembravano indiscutibili.

A fronte di questa fortissima perturbazione che mette in discussione ogni aspetto della vita sociale e impaurisce ogni individuo, le nostre comunità stanno predisponendo intense azioni in difesa della salute e stanno cercando di trovare soluzioni che limitino gli effetti di una forte recessione dell'economia.

La connessione tra risposta medica, risposta scientifica e risposta economica ci sembra più che mai indissolubile in questo momento e il decisore politico è chiamato a scelte che hanno un impatto immediato, ma anche di lungo periodo su tutti questi settori.

Ogni cittadino e ogni comunità sono chiamati a riflettere su quanto sta accadendo e sul modo con cui il proprio comportamento individuale e collettivo, possa aiutare a superare questa emergenza o altre che potranno proporsi in futuro.

Ricercatori che si occupano di meccanismi molecolari delle malattie non possono sottrarsi a una riflessione sulle modalità con cui scienza e medicina rispondono a questo evento e non ci può sfuggire una differenza sostanziale tra i modi e i tempi con cui alla società si possano fornire una risposta medica o nuove conoscenze scientifiche.

Questa è una malattia infettiva che ha somiglianze con altre del passato recente ma alcune novità che la rendono particolarmente insidiosa e complessa.



Rispetto all'emergenza sanitaria due capisaldi della medicina moderna, la medicina traslazionale e la medicina di precisione, si sono trovate in uno stato d'incertezza.

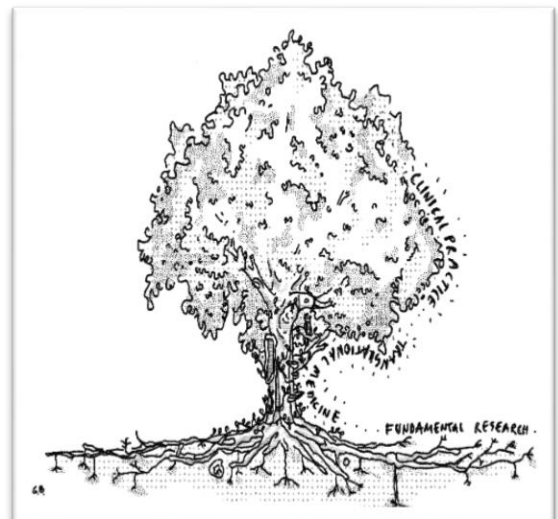
Si è ripartiti dall'"evidence based medicine" con studi clinici che hanno testato farmaci già disponibili per condizioni patologiche o meccanismi patogenetici tra loro molto simili. Si può parlare di medicina pragmatica gestita da clinici di grande cultura medica.

La medicina clinica ha offerto una fortissima difesa contro la malattia dispiegando ogni ausilio culturale, tecnologico e organizzativo ma vive l'angosciosa incertezza sulla fisiopatologia della malattia che presenta ancora moltissimi aspetti sconosciuti. Sono le risposte che ci si aspetta dalla ricerca scientifica fondamentale che impara ed è fortemente motivata dalla medicina clinica, ma che ha tempi e percorsi significativamente diversi da questa. I contributi della ricerca scientifica alla salute spesso non derivano nemmeno dal perseguimento degli stessi obiettivi. Un esempio su tutti viene proprio da uno dei trattamenti apparentemente più efficaci come l'uso d'inibitori di specifici mediatori della potente reazione infiammatoria innescata dall'infezione.

Questi farmaci furono sviluppati per patologie completamente diverse e difficilmente avrebbero potuto essere razionalmente progettati per il trattamento di questa infezione.

Vale forse la pena di ricordare che la ricerca scientifica fondamentale, quella rigorosa e verificabile, va difesa a prescindere perché costituisce le radici per qualunque ricerca applicata.

La ricerca fondamentale che si muove sui meccanismi di malattia ci dà informazioni che in un tempo medio lungo riqualificherà medicina traslazionale e pratica clinica, non solo per questa malattia, ma probabilmente per altre patologie, anche molto diverse da questa.



Prof. Vittorio Bellotti

IL CONTRIBUTO DELLA STORIA DELLA MEDICINA

Prof. Paolo Mazzarello

Unità di Neurofisiologia - Sezione di Biostatistica, Neurofisiologia e Psichiatria - Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento – Università degli Studi di Pavia

Circa diecimila anni fa o poco più - con la cosiddetta “rivoluzione neolitica” si ebbe una profonda trasformazione del rapporto dell’uomo con la natura. A causa delle pressioni demografiche, dei cambiamenti climatici di transizione dal Pleistocene all’Olocene, della scomparsa dei grandi mammiferi (mammut, bisonte delle steppe, rinoceronte lanoso, orso delle caverne) anche per l’azione dell’uomo e grazie alle opportunità offerte da territori favorevoli alle coltivazioni, gruppi di cacciatori-raccoglitori iniziarono a trasformarsi in agricoltori e addomesticatori degli animali. Un processo che comportò la trasformazione da una vita nomadica a una stanziale e che si realizzò, inizialmente, nella mezzaluna fertile e sue propaggini - cioè nell’attuale Iraq, Siria, Libano, Egitto - e un po’ dopo in Cina (ottomila anni fa). Più tardi e indipendentemente si verificò in Perù, nella Mesoamerica e in territori degli attuali Stati Uniti (fra seimila e quattromila anni fa). Questa mutazione nei mezzi di produzione del sostentamento - che si diffuse lentamente sia per migrazione che per imitazione - comportò in chi lo aveva adottato un accrescimento piuttosto rapido della popolazione, con la fondazione dei primi agglomerati urbani e una serie di conseguenze mediche importanti.



Innanzitutto la significativa espansione della popolazione umana perché l'agricoltura poteva sostenere una popolazione da dieci a cento volte più grande rispetto alla terra vergine e un generale miglioramento nella quantità e nella qualità del cibo grazie all'aiuto degli animali domestici allevati, che fornivano latte, carne, letame e forza muscolare.

La maggior disponibilità di risorse e calorie non significò, tuttavia, che i contadini fossero meglio nutriti dei cacciatori-raccoglitori; l'incremento demografico andava sempre un po' più celermente della produzione alimentare. Le indagini di biologia molecolare sui batteri e i virus ci permettono di rispondere alle domande sulla provenienza di molte malattie infettive umane: infatti, molti agenti infettivi simili sono stati individuati negli animali domestici che al momento del loro adattamento all'uomo erano silvestri. Questo "salto della barriera di specie" (spillover) diventò possibile con la rivoluzione (o transizione) neolitica e la domesticazione. Attraverso studi di biologia molecolare è stato possibile determinare, per esempio, che il vaiolo umano deriva da un analogo vaccinico, i virus influenzali da quelli di anatre e maiali, quello del morbillo dall'agente della peste bovina, il protozoo della malaria da simili microrganismi degli uccelli, il bacillo della tubercolosi da corrispondenti batteri delle mucche e così via. Di tale genere sono alcune delle peggiori infezioni umane insorte nel corso dell'ultimo secolo. Fra queste la terribile - anche se geograficamente limitata - infezione da virus Ebola che deriva dai contatti fra pipistrelli, scimpanzé e gorilla dai quali l'agente viene trasmesso all'uomo. La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) il cui spillover risale a prima del 1920 quando, nel Camerun sudorientale, il virus transitò da un primate a un essere umano probabilmente a causa della commistione casuale di sangue o fluidi infetti durante una macellazione. Riconosciuta soltanto nel 1981, fino a vent'anni prima la malattia si era diffusa lentamente per poi trasformarsi in una pandemia globale. O ancora, fra le molte infezioni emergenti, le drammatiche epidemie di febbre influenzale a partire dalla spagnola del 1918-19 che sterminò forse cinquanta milioni di persone, seguita dall'asiatica del 1957-58 che ne falciò due milioni e da quella di Hong Kong del 1968-69 con un milione di morti. Gli studi epidemiologici e biologico-molecolari hanno dimostrato l'origine dagli uccelli acquatici selvatici di tutti i tipi di influenza i cui geni possono però ricombinarsi anche in altri ospiti, come i maiali o le quaglie, dando origine a nuove forme patogene per l'uomo. Le infermità dovute a microrganismi che si trasmettono tuttora da animali a uomini, come - oltre a quelle già viste - l'antrace, la brucellosi e la rabbia, sono definite zoonosi. Secondo alcune stime, nell'insieme costituiscono all'incirca il 60% di tutte le malattie infettive che colpiscono gli

esseri umani e sono dovute a: virus, prioni (proteine che possono assumere una configurazione alterata auto-catalitica, cioè che riproduce stereochimicamente sé stessa a contatto con altri prioni), batteri, protozoi, funghi, protisti, vermi. Alcune zoonosi erano invece tali nel passato ma hanno cessato di esserlo al giorno d'oggi. L'agente infettivo in questi casi, dopo un lungo processo di modificazione genetica e adattamento evolutivo al nuovo organismo, ha talmente reciso i legami con i suoi antenati da non essere più adatto a continuare attualmente il passaggio opportunistico di specie. Tali sono ad esempio il virus del vaiolo, del morbillo, della poliomielite o il vibrione del colera. Purtroppo il salto di specie si è ripresentato in maniera sempre più minacciosa negli ultimi anni a partire da quelle zone dove sono disattese le raccomandazioni scientifiche di non tenere gli animali selvatici a vivere negli ambienti domestici umani, particolarmente dove gli usi alimentari portano alla promiscuità della carne. Altamente minacciosi - vere bombe a orologeria - sono i crogioli commerciali asiatici definiti wet markets dove vi è una contaminazione delle specie da allevamento con quelle selvatiche, tenute nello stesso ambiente e macellate assieme. Secondo una stima in un wet market di Wuhan, capoluogo di undici milioni di abitanti nella provincia orientale dell'Hubei in Cina, si possono acquistare circa cento specie di animali selvatici diversi. Il consumo di carne selvatica è una moda culinaria detta ye wei che attrae ricchi cinesi e spinge l'offerta. Da questi melting pot biologici dove si tengono assieme violentemente i pipistrelli - la cui zuppa è considerata una prelibatezza - con zibetti, pangolini, serpenti e così via, il salto di specie diventa una realtà che trova diverse possibilità e ha ripetutamente minacciato la salute mondiale. Così sono nate le epidemie di Sars (Severe acute respiratory syndrome) dovuta al virus Sars-CoV nel 2002 e la Covid-19 dovuta al virus Sars-CoV2, nata alla fine del 2019 e poi diffusasi in forma pandemica che ha messo rapidamente in ginocchio il mondo. Probabilmente in luoghi similmente promiscui ha preso origine la Mers (Middle East respiratory syndrome) dovuta al virus Mers-Cov che si è ipotizzato possa avere come serbatoio naturale i pipistrelli che infettano con le feci i cammelli o inquinano i datteri, quindi gli esseri umani. Gli agenti responsabili sono virus a RNA dalla forma a corona al microscopio elettronico, ospitati primariamente dai pipistrelli con i quali condividono una lunga coabitazione, forzatamente entrati in

contatto promiscuo con specie a loro aliene. Si tratta di ombre minacciose calate nel futuro stesso del genere umano che dipendono anche dai rapporti violenti che si sono sviluppati fra uomo, animali e ambiente.

IL CONTRIBUTO DELLE MALATTIE INFETTIVE

Prof. Raffaele Bruno

Unità di Malattie Infettive e Tropicali ed Epatologia - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche – Università degli Studi di Pavia, e UOC Malattie Infettive I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Il virus SARS-CoV-2, precedentemente denominato 2019-nCoV, è un virus appartenente alla vasta famiglia dei Coronavirus, sottogenere Betacoronavirus Sarbecovirus. Tali virus sono noti per causare il comune raffreddore così come quadri patologici più severi come la Sindrome respiratoria mediorientale (MERS, Middle East respiratory syndrome) e la Sindrome respiratoria acuta grave (SARS, Severe acute respiratory syndrome).



L'infezione da SARS-CoV-2 è responsabile della malattia denominata COVID-19 (dove "CO" sta per corona, "VI" per virus, "D" per disease e "19" indica l'anno in cui si è manifestata) che si caratterizza per un corollario sintomatologico molto ampio. Alcune infezioni decorrono in modo del tutto asintomatico o paucisintomatico (sintomi lievi) e i sintomi più comuni sono rappresentati dalla febbre, stanchezza e tosse secca. Alcuni pazienti lamentano indolenzimento e dolori muscolari, congestione nasale, rinite con perdita /diminuzione dell'olfatto, mal di gola con perdita o riduzione del gusto, diarrea. L'infezione può tuttavia causare polmonite e complicarsi con quadri di sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino la morte.

A febbraio 2020 l'Italia è stata travolta da una rapida diffusione della malattia da COVID-19 dovendo peraltro a far fronte ad un elevato ed inaspettato numero di decessi. Nello specifico l'epidemia si è diffusa a partire da un piccolo paese della Lombardia sud-occidentale, poco distante dall'Ospedale

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo che è stato coinvolto nella gestione dell'epidemia sin dalla sua nascita. Nello studio di Asperges et al. è ben descritto come, in meno di due settimane, la struttura ospedaliera e, nello specifico, la UOC di Malattie Infettive, sia riuscita a più che a raddoppiare la capacità totale dei letti creando inoltre un reparto sub-intensivo e un reparto di emergenza con 16 letti per le cure acute. Durante questo periodo nonostante l'emergenza abbiamo continuato a fare ricerca che un elemento fondamentale per migliorare la cura dei pazienti.

Infatti abbiamo descritto un nuovo modello epidemiologico concernente la pandemia di COVID19, chiamato "Sidarthe": applicando a tale modello i dati italiani dal 20 febbraio 2020 (giorno 1) al 5 aprile (giorno 46) ne emerge come le restrizioni progressive imposte dal governo abbiano ridotto la diffusione della pandemia in Italia.

Nell'ambito del trattamento e della clinica abbiamo descritto la coorte di pazienti ospedalizzati presso IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia dal 21 al 28 febbraio 2020 descrivendo la "early phase" della pandemia nel nostro territorio. Abbiamo inoltre valutato l'impatto della malattia su pazienti immunodepressi ed abbiamo studiato vari aspetti clinici.

Sulla base della esperienza sul campo è stata proposta una classificazione della malattia da COVID19 in 3 fasi di severità. La prima fase non è altre che la fase in cui il sistema immunitario reagisce nei confronti del virus. Il corollario sintomatologico si caratterizza per sintomi tendenzialmente lievi come tosse secca, mal di testa, diarrea, febbre e la durata di questa fase va dai 2 ai 7 giorni. In questa fase appare importante l'utilizzo di un anti-virale mirato al fine di ridurre la carica del virus, impedendone la replicazione; la risposta immunitaria in questo stadio non va bloccata ma bensì 'aiutata', eventualmente anche con plasma da convalescenti. Allo stato attuale gli anti-virali a disposizione sono il Remdesivir (in fase di approvazione da parte della FDA), cloroquina e idrossicloroquina. Il trattamento dell'infezione in questa fase arresterebbe il decorso dell'infezione con ottime possibilità di guarigione. Durante la seconda fase (12°-14° giorno) il virus ha già invaso il polmone (i segni si vedono alla TAC o all'ecografia polmonare) e pertanto inizia la fase ipossica. A seconda del grado di ipossia si rende o meno necessario il ricovero per la somministrazione di

ossigeno (dalla maschera di Venturi, all'intubazione). Parallelamente vi può essere coinvolgimento cardiaco e problemi di coagulazione mentre i parametri ematochimici mostrano una riduzione dei linfociti e un aumento delle transaminasi mentre marcatori dell'infiammazione sono moderatamente elevati. In tale fase oltre al trattamento con anti-virali, in caso di peggioramento degli scambi respiratori, si può ricorrere ai cortisonici. La terza fase è la cosiddetta fase dell'iper-infiammazione sistemica extra-polmonare: la 'tempesta citochinica' può condurre verso un quadro di sindrome da distress respiratorio (ARDS); i marcatori dell'infiammazione (PCR, LDH, IL-2, IL-6, GCSF, TNF-alfa, D-dimero, ferritina, ecc) risultano elevate alte. Ne deriva, in questa fase, il potenziale ruolo chiave delle terapie immunologiche (corticosteroidi, anti-interleuchina 6, come tocilizumab e sarilumab, antagonisti recettoriali di IL-1 come anakinra o canakinumab, JAK-inibitori, plasma da convalescenti) nel tentativo di ridurre la risposta immunitaria aberrante. La prognosi in tale stadio è spesso grave.

Attualmente tali farmaci trovano applicazione 'off label' (cioè fuori indicazione, perché sono autorizzati per il trattamento di una serie di patologie autoimmuni, dall'artrite reumatoide, alle malattie infiammatorie intestinali) nei pazienti con infezione da coronavirus.

Bibliografia:

E. Asperges, S. Novati, A. Muzzi, S. Biscarini, M. Sciarra, M. Lupi, M. Sambo, I. Gallazzi, M. Peverini, P. Lago, F. Mojoli, S. Perlini, R. Bruno, the COVID-19 IRCCS San Matteo Pavia Task Force Rapid response to COVID-19 outbreak in Northern Italy: how to convert a classic infectious disease ward into a COVID-19 response centre. Journal of Hospital Infection March 2020 - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.020>

Marta Colaneri, Elena Seminari, Antonio Piralla, Valentina Zuccaro, Alessandro Di Filippo, Fausto Baldanti, Raffaele Bruno, Mario U. Mondelli, the COVID19 IRCCS San Matteo Pavia Task Force. Lack of SARS-CoV-2 RNA environmental contamination in a tertiary referral hospital for infectious diseases in Northern Italy. Journal of Hospital Infection March 2020 - DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.018>

Riccardo Caccialanza M.D., Alessandro Laviano M.D. Ph.D., Federica Lobascio M.D. ,Elisabetta Montagna R,D, Raffaele Bruno M.D Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. Nutrition 00 (2020) 110835

Elena Seminari, Marta Colaneri, Margherita Sambo, Ilaria Gallazzi, Angela Di Matteo, Roda Silvia, Raffaele Bruno SARS COV-2 infection in a renal transplanted patients. A case report American Journal of Transplantation. doi:10.1111/AJT.15902

Guido Tavazzi, Carlo Pellegrini, Marco Maurelli, Mirko Belliato, Fabio Sciutti, Andrea Bottazzi, Paola Alessandra Sepe, Tullia Resasco, Rita Camporotondo, Raffaele Bruno. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. European Journal of Heart Failure (2020) doi:10.1002/ejhf.1828

Riccardo Castagnoli, Martina Votto, Amelia Licari, Ilaria Brambilla, Raffaele Bruno, MD; Stefano Perlini, MD; Francesca Rovida, PhD; Fausto Baldanti, MD; Gian Luigi Marseglia, SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents A Systematic Review, JAMA Pediatrics doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467

Irene Cassaniti, Federica Novazzi, Federica Giardina, Francesco Salinaro, Michele Sachs, Stefano Perlini, Raffaele Bruno, Francesco Mojoli, Fausto Baldanti. Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. Journal Medical Virology DOI: 10.1002/jmv.25800

Giulia Giordano, Franco Blanchini, Raffaele Bruno, Patrizio Colaneri, Alessandro Di Filippo, Angela Di Matteo, Marta Colaneri, and the COVID19 IRCCS San Matteo Pavia Task Force. A SIDARTHE Model of COVID-19 Epidemic in Italy. Nature Medicine Accepted Decision on Nature Medicine submission NMED-L102688B

IL CONTRIBUTO DELL'ANESTESIA E RIANIMAZIONE

Prof. Giorgio Antonio Iotti, Prof. Francesco Mojoli, Dr. Guido Tavazzi

Unità di Anestesia, Rianimazione e terapia Antalgica - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche – Università degli Studi di Pavia, e UOC Anestesia e Rianimazione I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Un numero elevato dei pazienti lombardi affetti da Covid-19 con necessità di ricovero ospedaliero ha avuto un aggravamento tale da richiedere il livello di cura di una terapia intensiva generale: insufficienza respiratoria acuta da moderata a grave, talvolta associata ad altri quadri gravi come shock settico, shock cardiogeno, embolia polmonare, insufficienza renale acuta, disordini metabolici e turbe neurologiche. Il rianimatore è stato lo specialista di riferimento per tali livelli di gravità, e si è trovato a fronteggiare un fortissimo squilibrio tra la normale potenzialità di cura (31 letti di Rianimazione al Policlinico San Matteo) e l'enorme richiesta.



La rianimazione è stata coinvolta nella crisi fin dal primo giorno, 21 febbraio, con il paziente 1 di Pavia ricoverato in Cl. Malattie Infettive del San Matteo e il paziente 1 d'Italia, per il quale era stata richiesta la centralizzazione dall'Ospedale di Codogno al San Matteo. La Rianimazione si è fatta carico immediatamente di questi pazienti e fin dal primo giorno, con l'accordo e il massimo supporto della Direzione dell'Ospedale, ha avviato un processo di progressiva riorganizzazione ed espansione dei posti di terapia intensiva che, dai 31 originari, ha portato a inizio aprile a gestire fino a 73 posti letto di terapia intensiva, di cui ben 67 dedicati a pazienti con Covid.

Tale riorganizzazione, basata fin dai primi giorni della crisi sullo stop delle attività elettive del San Matteo e quindi sul pesante reclutamento delle risorse umane e strumentali anestesiologicalhe e

intensivistiche normalmente al servizio delle chirurgie, è stata guidata dai dirigenti universitari convenzionati e sostenuta da una folta schiera di anestesisti-rianimatori ospedalieri fortemente legati alla nostra Università. Oltre a ciò, fortunatamente si è potuta avvalere di altre risorse preziose e numerose: gli specializzandi della nostra Scuola di Anestesia e Rianimazione. Gli specializzandi al tempo stesso hanno proseguito il loro apprendimento in un contesto incredibilmente ricco di insegnamenti, e hanno fornito un prezioso supporto alle attività cliniche, sia al San Matteo che negli altri centri della rete formativa ed oltre: Lodi, Voghera, Vigevano, Bergamo. In particolare, 14 specializzandi degli ultimi due anni di corso sono stati assunti dal San Matteo e hanno rappresentato la quasi totalità dell'incremento "esterno" di risorse umane per la nostra disciplina.

La scuola di rianimazione di Pavia, fin dalle origini distinta sulla scena nazionale e internazionale nel settore dell'insufficienza respiratoria acuta e del supporto respiratorio artificiale, ha trovato nella crisi sanitaria Covid un forte stimolo anche dal punto di vista scientifico. Oltre a collaborare con gli altri centri lombardi alla pubblicazione delle informazioni cliniche sulla principale crisi epidemica dopo Wuhan, e con le altre unità del San Matteo alle sperimentazioni in corso su aspetti sia diagnostici che terapeutici, il gruppo dei rianimatori ha in corso di studio e pubblicazione una serie di problemi che vanno dagli aspetti organizzativi intensivistici, all'imaging della lesione polmonare in particolare con ultrasuoni, al valore del supporto respiratorio non invasivo, invasivo o extracorporeo, alla meccanica respiratoria nel paziente ventilato, al coinvolgimento cardiaco diretto o indiretto della patologia.

IL CONTRIBUTO DEL PRONTO SOCCORSO - MEDICINA D'EMERGENZA

Prof. Stefano Perlini

Unità di Medicina Interna - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica – Università degli Studi di Pavia, e
UOC Pronto Soccorso, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Aspetti di diagnostica precoce. Per quanto riguarda la diagnostica precoce ci siamo concentrati su 3 linee di ricerca:

1) Organizzazione del percorso dal territorio all'ospedale, creando griglie di triage in collaborazione con il sistema delle Emergenze (AREU-112), nonché del percorso



intraospedaliero. Questo ha portato alla creazione di un Pronto Soccorso separato da quello generale presso l'Unità di Malattie Infettive, attrezzato per la diagnostica precoce e per il trattamento in Emergenza. Dal punto di vista gestionale, questo ha comportato una separazione netta dei pazienti con sospetto di infezione da SARS-CoV-2. Si sta valutando l'impatto di tale strategia gestionale sul rischio epidemiologico per la popolazione e per il personale.

2) Impiego dell'ecografia polmonare: sulla scorta di precedenti ricerche cliniche sull'utilità di tale metodica come complemento della valutazione clinica nello scompenso cardiaco e nella polmonite, sono stati raccolti i dati di quasi 1000 pazienti visitati presso il Pronto Soccorso per sospetta infezione da SARS-CoV-2. Su tale base sono stati disegnati protocolli per la valutazione dell'impatto diagnostico della metodica, sulle correlazioni con la gravità della malattia e su processi di "deep learning", in collaborazione con una rete europea di diagnostica ecografica.

3) Sviluppo di una metodica "rapida" per l'esame del tampone naso-faringeo (70 minuti) e suo confronto con la metodica convenzionale (6 ore) in termini di affidabilità diagnostica e di gestione

del ricovero ospedaliero oppure della dimissione a domicilio. Pavia sta coordinando un protocollo multicentrico che coinvolge altri 6 Ospedali Lombardi.

Aspetti di stratificazione prognostica. L'analisi delle caratteristiche dei pazienti valutati presentatisi in Pronto Soccorso è stata effettuata su diverse linee di ricerca:

- 1) Valutazione dell'effetto del trattamento con farmaci che interferiscono con il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (ACE inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina) sulle modalità di presentazione, sul decorso e sulla prognosi dei pazienti con diagnosi di Covid-19
- 2) Valutazione degli indici di danno miocardico alla presentazione e stratificazione prognostica
- 3) Valutazione del profilo emocoagulativo all'esordio e sviluppo di manifestazioni trombotiche durante il successivo decorso
- 4) Efficacia della ventilazione non invasiva in Pronto Soccorso sulla prognosi del paziente. Partecipazione a studio multicentrico coordinato dalla Società Nazionale di Emergenza ed Urgenza
- 5) Correlazione tra indici ecografici di interessamento polmonare e parametri di progressione della malattia (scambi respiratori, indici di flogosi, progressione verso l'insufficienza multiorgano)
- 6) Impatto di presentazioni "atipiche" in Pronto Soccorso (diverse dalla presentazione di insufficienza respiratoria) - quali diarrea, anosmia, dolori muscolari diffusi – sulla storia naturale dell'infezione da SARS-CoV-2.
- 7) Studio di uno score clinico-ecografico per la stratificazione della malattia

Aspetti di protezione degli Operatori Sanitari.

- 1) Valutazione dell'impatto di diversi tessuti/materiali per la preparazione di dispositivi di protezione individuale (DPI) sulla prevenzione delle infezioni del personale esposto in Pronto Soccorso oppure in Ambulanza
- 2) Valutazione dell'impatto di diversi composti chimici per il trattamento delle superfici murarie e dei DPI sulla prevenzione delle infezioni del personale esposto in Pronto Soccorso.

IL CONTRIBUTO DELLA PNEUMOLOGIA

Prof. Angelo Corsico, Prof.ssa Federica Meloni

Unità di Pneumologia - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica – Università degli Studi di Pavia, e
UOC Pneumologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Il nuovo coronavirus (COVID-2019) è stato identificato come virus causa dell'epidemia di infezioni respiratorie comparse per la prima volta a fine 2019, a Wuhan in Cina, una megalopoli con 14 milioni di abitanti. I coronavirus sono virus a RNA capsulati non segmentati che appartengono alla famiglia dei Coronaviridae e all'ordine dei Nidovirales. Essi si distribuiscono estesamente negli uomini ed altri mammiferi. Gli studi di biologia molecolare hanno evidenziato che il virus COVID-2019 usa la stessa proteina



transmembrana del SARS-CoV come recettore (enzima convertitore l'angiotensina 2 [ACE2]) per poter entrare nelle cellule, che è maggiormente espresso sulle cellule epiteliali delle vie aeree. Il virus sembra replicarsi più velocemente nelle cellule epiteliali delle vie aeree dell'uomo rispetto a SARS e MERS, giustificando la sua maggior infettività. Si pensa che il target del virus siano le cellule epiteliali delle basse vie respiratorie. A questo livello vi è un danno alveolare diffuso con essudato cellulare, desquamazione degli pneumociti, edema polmonare e la formazione di membrane ialine, come nei casi di ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto). Sono visibili infiltrati infiammatori interstiziali, linfocitari. All'interno degli alveoli si identificano cellule sinciziali multinucleate con alterazioni citopatiche causate dal virus.

L'infezione COVID-2019 è un'infezione acuta a risoluzione spontanea, ma in alcuni casi può risultare fatale. Un quadro grave di insorgenza di malattia può portare a morte per danno alveolare diffuso massivo risultante in insufficienza respiratoria terminale.

La presentazione clinica può variare da una sintomatologia respiratoria lieve a polmoniti gravi a prognosi infausta. I sintomi più frequenti sono febbre, tosse, mialgia o astenia e dispnea, ageusia e anosmia e possono comparire tra i 2 ed i 14 giorni dopo l'esposizione. Meno comunemente i pazienti si presentano con espettorato, cefalea, emottisi e diarrea. Dal punto di vista radiologico, la polmonite da COVID-2019 si presenta con un interessamento bilaterale. Nei pazienti più gravi spesso il quadro radiologico consiste in consolidamenti lobari e sub-segmentali. Nei pazienti meno gravi che non necessitano di ricovero in terapia intensiva le immagini radiologiche alla TC del torace mostrano opacità bilaterali a vetro smeriglio (ground-glass) e aree di consolidamento sub-segmentale. Nel corso dell'evoluzione della malattia le immagini mostrano maggiori opacità a vetro smeriglio, mentre i consolidamenti tendono a risolversi.

Non esiste ancora un trattamento antivirale specifico per l'infezione COVID-2019, ma solo terapie di supporto per i pazienti colpiti, specialmente nei casi più gravi. In caso di ARDS da grave polmonite COVID-2019, le misure di supporto respiratorio sono, in crescendo: ossigenoterapia, Ossigeno nasale ad alto flusso (HFNO), Continuous positive airway pressure (CPAP), Ventilazione non invasiva (NIV), Ventilazione invasiva, ECMO.

Di seguito uno schema sintetico delle nostre linee di attività.

Attività assistenziale

Sin dall'esordio dell'epidemia da COVID-19 in Italia, il 22 febbraio, la Pneumologia ha partecipato all'Unità di Crisi della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. Il 23 Febbraio Angelo G. Corsico e Davide Piloni, sono intervenuti all'Ospedale di Codogno che si trovava in grave difficoltà. Presso la UOC Pneumologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo sono stati trattati da allora

circa 130 pazienti con un massimo di 22 pazienti contemporaneamente in terapia con HFNO/CPAP.
E' stato attivato un Ambulatorio Dipartimentale per il follow-up dei pazienti post-COVID.

Attività di ricerca

Partecipiamo ai seguenti protocolli di ricerca:

Studio osservazionale longitudinale (retrospettivo e) prospettico sulla correlazione tra l'insorgenza di riduzione o completa scomparsa della percezione olfattiva e gustativa e l'infezione silente o sintomatica da COVID 19;

Confronto tra fluido e cellule del lavaggio broncoalveolare, e plasma e cellule del sangue periferico;

Interessamento Cardiovascolare nei pazienti COVID+;

Studio di coorte prospettico multicentrico sulle caratteristiche nutrizionali e cliniche dei pazienti ricoverati in reparti non intensivi affetti da COVID-19;

Protocollo di ricerca sul trattamento integrativo con acidi grassi Omega-3 nei pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV-2 che necessitano di supporto nutrizionale.

Studio osservazionale longitudinale (retrospettivo e) prospettico sull'uso di cPAP e outcome;

Studio osservazionale sulla gestione tramite supporto ventilatorio non invasivo dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta da COVID-19 correlata nei reparti di degenza non intensiva;

Protocollo multicentrico osservazionale sitagliptin-diabete- COVID-19 (SIDIACO);

Organizzazione dello Studio epidemiologico multicentrico internazionale sulla salute respiratoria nella popolazione generale dopo la pandemia COVID con dosaggio anticorpi nel siero. Verrà effettuato nel 2021;

Search for human genetic variants involved in the protective immune response to SARS-Cov-2 infection;

A Pilot Clinical Study on intravenous or Inhalable administration of Mesenchymal Stem Cells Secretome Treating Severe Novel Coronavirus Pneumonia" (Secretome4COVID);

The impact of COVID19 on oncological patients;

Role of Immune checkpoint therapeutic blockade in non-small-cell LUng Cancer patients affected by COVid -19 (ILUCOV study);

Anticorpi Monoclonali per il trattamento di infezioni respiratorie acute da nuovo coronavirus SARS-CoV-2(COVID-19);

Radiographic findings in 240 Patients with COVID-19 infection. Early radiographic findings in COVID-19 pneumonia;

Study of the Risk Factors for Hospitalization caused by Covid-19 Infection in the Italian Population;

Clinical presentation and evolution of COVID-19 in immunosuppressed patients. Preliminary evaluation in a North Italian cohort on calcineurin-inhibitors based therapy;

Studio multicentrico su efficacia e sicurezza di tocilizumab nel trattamento di pazienti affetti da polmonite da COVID-19;

A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19;

Venous thromboembolism and COVID-19: a single center experience from an academic tertiary referral hospital of Northern Italy;

COVID-19 severity index (CSI) as a predicting score for death or hospitalization in patients with SARS-COV-2 infection admitted to emergency department.

Bibliografia:

Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use. Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, Perteghella S, Torre ML, Corsico AG. Cells. 2020 Apr 9;9(4). pii: E924. doi: 10.3390/cells9040924.

Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, Corsico AG, Di Sabatino A, Belliato M, Calvi M, Iacona I, Grugnetti G, Bonadeo E, Muzzi A, Cereda E. Nutrition. 2020 Apr 3;110835. doi: 10.1016/j.nut.2020.110835

IL CONTRIBUTO DELLA MEDICINA INTERNA

Prof. Antonio Di Sabatino

Unità di Medicina Interna e Gastroenterologia - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica – Università degli Studi di Pavia, e UOC Medicina Generale, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

La Medicina Interna è stata immediatamente coinvolta e ha svolto un ruolo di primo piano nell'epidemia del nuovo coronavirus (Covid-19) incominciata in Italia alla fine di febbraio 2020. Va sottolineato che i primi casi di Covid-19 sono stati sospettati e diagnosticati in reparti di Medicina Interna, tra cui un giovane maschio adulto di Codogno (indicato come "paziente 1"), che è stato successivamente trasferito al reparto di terapia intensiva del Policlinico San Matteo di Pavia. La rapida diffusione



della malattia ha messo molta pressione sulla popolazione generale, i pazienti, gli operatori sanitari e sul sistema sanitario nel suo complesso, il quale non era in grado di affrontare un evento così imprevedibile, soprattutto in termini di numero di pazienti che hanno necessitato del ricovero ospedaliero tutti allo stesso tempo. Il Policlinico San Matteo, un ospedale accademico di terzo livello, vicino al primo focolaio di Codogno, è stato uno dei primi ospedali a subire un processo di riorganizzazione. In particolare, le divisioni di Malattie Infettive, Virologia, Rianimazione, Pneumologia, Pronto Soccorso e la Direzione Sanitaria hanno subito reagito al fine di contenere la crescente epidemia, subendo un rapido processo di riorganizzazione ed espansione.

La Medicina Interna, chiamata anch'essa in prima linea, ha risposto con grande flessibilità al crescente numero di casi di Covid-19, e ciò è accaduto anche a Pavia, dove due interi i reparti di Medicina Interna del Policlinico San Matteo, in pochi giorni, sono stati trasformati attivamente in reparti "COVID" al fine di gestire i pazienti provenienti dal primo focolaio dell'area di Codogno. In

effetti, l'internista non è stato spiazzato da questo evento "virale", poiché la gestione clinica dell'insufficienza respiratoria grave rientra nel pieno della sua competenza, e inoltre: esiste una malattia più internistica di Covid-19? In effetti, si dovrebbe tenere presente che questa è più di una semplice malattia infettiva e non si tratta solo di una malattia mono-organo, essendo il tratto gastrointestinale e urinario, il sistema nervoso centrale e il cuore tutti possibili bersagli del SARS-CoV-2.

In qualche modo l'internista è già programmato a trattare questo tipo di paziente, poiché la gestione delle malattie multiorgano è la norma anziché l'eccezione. Anche l'intuitivo ragionamento clinico che l'internista applica di solito nella pratica clinica quotidiana si è rivelato utile nella identificazione di questi pazienti sulla base del quadro clinico-radiologico, dato che il tampone rinofaringeo non ha un'accuratezza assoluta. La prima reazione dell'internista è stata dominata dal senso di impotenza derivante dall'assenza di terapie specifiche a cui si è sommato l'enorme carico di lavoro e lo stress derivante dal pericolo di infettarsi e dal burn-out. Dopo i primi momenti di smarrimento, l'implementazione proattiva e la riorganizzazione dell'attività assistenziale, unitamente all'attivazione di percorsi dedicati in base a diversi livelli di intensità, hanno via via contribuito ad affinare le armi dell'internista contro questo temibile avversario.

Bibliografia:

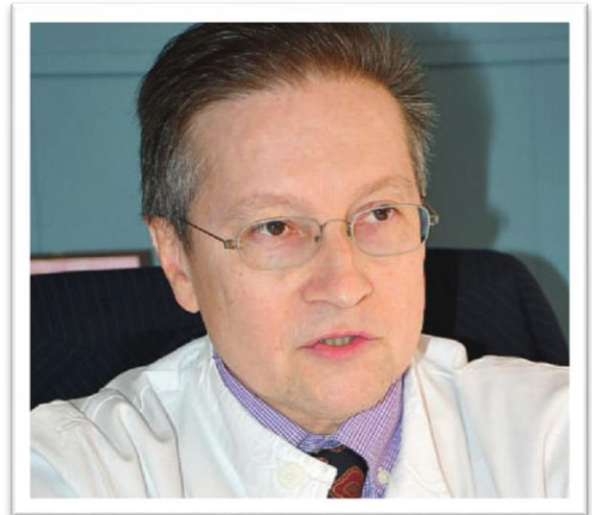
Lenti MV, Corazza GR, Di Sabatino A. Carving out a place for internal medicine during COVID-19 epidemic in Italy. J Intern Med 2020 Apr 15. doi: 10.1111/joim.13079. [Epub ahead of print]

IL CONTRIBUTO DELLA VIROLOGIA

Prof. Fausto Baldanti

Unità di Microbiologia e Microbiologia Clinica - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche – Università degli Studi di Pavia, e UOC Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

L'allerta circa una possibile infezione da un nuovo coronavirus con caratteristiche simili a quelle della SARS (2011) era già stata lanciata da WHO e ECDC all'inizio di Gennaio 2020. Sulla base di questa allerta, l'Unità di Virologia Molecolare del San Matteo, Università di Pavia si è attrezzata per una possibile diagnosi mediante un duplice approccio: i) sviluppo di un saggio pan-coronavirus



(in grado di identificare la famiglia virale) seguito dall'analisi di sequenza genica e ii) sviluppo di saggi real-time RT PCR sulla base della sequenza genetica del nuovo virus (ancora senza nome) rilasciata dai colleghi Cinesi sulle reti WHO e ECDC (di questi tests, due sulla base di suggerimenti ECDC ed uno di disegno originale). Quindi, a partire dalla seconda settimana di Gennaio il San Matteo ha espresso a Regione Lombardia la possibilità e la disponibilità alla diagnosi di un potenziale caso di infezione. Da questo momento, fino all'identificazione del "paziente 1", la nostra Unità ha testato circa 70 casi potenziali d'importazione, con risultati sempre negativi.

La data di inizio dell'epidemia COVID19 nel mondo Occidentale è fissata nella notte tra il 20 ed il 21 Febbraio 2020 quando un paziente ricoverato all'Ospedale di Codogno, Lodi, Lombardia, è risultato positivo al nuovo coronavirus SARS CoV2, come confermato da tests indipendenti eseguiti presso l'Ospedale Sacco di Milano e il Policlinico San Matteo di Pavia.

Tuttavia, il “paziente1” non aveva viaggiato ne aveva avuto contatti diretti con viaggiatori COVID19-positivi di ritorno dalla Cina, quindi ci si trovava di fronte ad un focolaio già presente sul territorio.

Complessivamente, il numero di nuovi contagi in Lombardia ha continuato a crescere dal 21 Febbraio fino a Pasqua. In queste settimane, l’attività diagnostica è stata concentrata sulla determinazione della presenza del genoma virale nelle secrezioni dei pazienti sintomatici (sia con sintomi lievi che gravi) mediante RealTime RT-PCR. Questa metodica ha permesso d’identificare 7883 campioni positivi su circa 36.000 tamponi nasali totali analizzati presso il Policlinico San Matteo che ha contribuito significativamente all’analisi complessiva della Regione Lombardia.

Contestualmente, è stata generata una notevole raccolta dati clinici e materiali biologici da pazienti COVID19 che serviranno a definire i numerosissimi quesiti clinici, virologici e patogenetici che questa misteriosa nuova malattia lascia aperti. Dal punto di vista virologico sono soprattutto tre gli aspetti cui è necessario dare una risposta in tempi rapidi: i) esiste una correlazione tra la carica virale nei secreti respiratori e la gravità di malattia? ii) esistono altre vie di disseminazione oltre quella respiratoria? e iii) è possibile verificare se nei numerosi passaggi uomo-uomo si siano differenziate varianti virali a diverso impatto patogenetico (più virulente o più attenuate)? In risposta al primo quesito, abbiamo sviluppato un nuovo test di RealTime RT-PCR quantitativo. In risposta al secondo quesito, abbiamo attivato una raccolta simultanea di materiali biologici vari (sangue, urine, feci etc.) da diverse categorie di pazienti per un’analisi comparativa sia della frequenza di positività per SARS CoV2 che della carica virale. In risposta al terzo quesito, abbiamo già stoccato campioni di secrezioni respiratorie da diverse migliaia di pazienti distribuiti in maniera differenziale sia a livello territoriale che temporale da sottoporre ad analisi di WGS (whole genome sequencing) e successivo modeling matematico dell’evoluzione genomica virale (analisi in fase di completamento).

Inoltre, per rispondere a domande sulla reale epidemiologia dell’infezione, la ricerca Virologica si è indirizzata a: i) sviluppo di un saggio in vitro che consente l’identificazione degli anticorpi neutralizzanti (NT), cioè quella quota anticorpale in grado di inibire efficacemente la replicazione virale in vitro, ii) all’analisi della risposta NT nei pazienti alle diverse fasi dell’infezione, iii)

all'utilizzo di NT come gold standard per lo sviluppo e la validazione clinica di nuovi saggi immunologici commerciali e iv) alla partecipazione attiva allo sviluppo di un nuovo saggio sierologico in partnership con una grande azienda multinazionale, con l'obiettivo di costruire un test innovativo, affidabile, clinicamente validato e utilizzabile su strumentazioni ad alta automazione.

La disponibilità di un saggio NT ci ha aperto la possibilità di perseguire due filoni di ricerca separati, ma tra loro intersecati: i) l'identificazione di donatori di sangue residenti nella zona rossa di Lodi-Crema-Cremona o di pazienti convalescenti con alti titoli NT da arruolare come potenziali donatori di plasma iperimmune da somministrare a pazienti COVID19 e ii) l'identificazione della prevalenza di positività per Sars Cov2 nella popolazione delle zone rosse, in comparazione con altre zone della Lombardia per identificare il numero reale di casi effettivi di contagio.

Infine, la caratterizzazione dei plasmi iperimmuni (cioè ad alto contenuto di anticorpi neutralizzanti) ha permesso di attuare uno studio pilota sul trattamento di soggetti con COVID-19 di grado severo con il plasma iperimmune da soggetti convalescenti (titoli neutralizzanti >1:160). I risultati sono stati incoraggianti, dimostrando la riduzione della mortalità a breve termine dall'atteso 15% all'osservato 6%, con un parallelo miglioramento degli indici radiografici e biochimici di funzionalità polmonare, e di riduzione degli indici biochimici di infiammazione.

Un particolare ringraziamento va agli Specializzandi in Microbiologia e Virologia che hanno contribuito in maniera decisiva sia presso la nostra Sede Centrale che presso le Sedi della Rete Formativa nel corso dell'emergenza, con dedizione, entusiasmo e spirito di sacrificio.

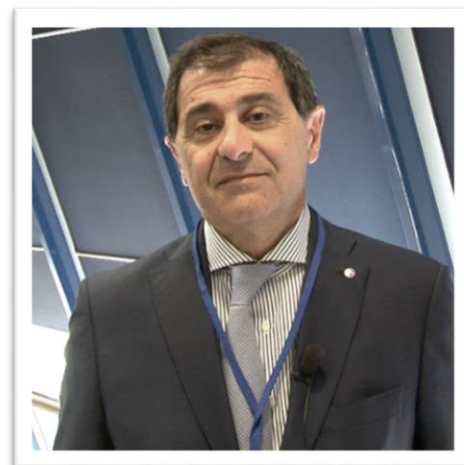
IL CONTRIBUTO DELL' OTORINOLARINGOIATRIA

Prof. Marco Benazzo

Unità di Otorinolaringoiatria e Audiologia - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche – Università degli Studi di Pavia, e UOC Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Il quadro clinico determinato dall'infezione del virus Covid-19 è tuttora oggetto di numerosi studi.

I sintomi di presentazione dell'infezione non sono specifici, essendo simili a quelli di una sindrome influenzale: sfumati sintomi respiratori, mialgia, astenia che si possono trasformare in febbre (83-99%), tosse secca (59-82%) e dispnea (55%). Si è però iniziato ad osservare anche un



interessamento del sistema nervoso centrale (determinante cefalea, nausea, vomito, instabilità, rallentamento ideomotorio, atassia, epilessia ed eventi cerebrovascolari acuti), del sistema nervoso periferico (determinante ipogeusia, iposmia, nevralgie) e del sistema muscolo scheletrico.

Nell'ambito della complessa sintomatologia dell'infezione da Covid-19 sta incrementando l'interesse verso l'alterazione della percezione olfattiva e gustativa che si associano a questo quadro clinico. La percezione olfattiva dipende dalla funzione dei peluzzi olfattivi dei neuroni bipolari ciliati, residenti nell'epitelio della doccia olfattoria nasale, i cui neuriti, attraversando la lamina cribrosa dell'etmoide, portano l'informazione al bulbo olfattorio e da qui, attraverso la benderella olfattoria, al trigono olfattorio per raggiungere infine l'area olfattoria primaria della corteccia pre-ippocampale, l'amigdala e il corpo mammillare. Si definisce *anosmia* la perdita o assenza completa dell'olfatto, mentre la riduzione dell'olfatto è definita *iposmia*. La percezione gustativa è mediata da recettori siti nei calici gustativi presenti sulla lingua e in diverse altre strutture (palato molle, faringe, laringe, epiglottide, etc.). Lo stimolo gustativo viene trasmesso dal VII, IX e X nervo cranico e raggiunge il nucleo del

tratto solitario, il talamo, la corteccia e l'ipotalamo. Si definisce *ageusia* la perdita completa della percezione dei gusti e *ipogeusia* la riduzione di tale percezione.

Pur essendo noto il ruolo dell'alterazione percettiva olfattiva e gustativa nella sintomatologia da infezione da Covid-19, non sono note la prevalenza, le caratteristiche e la patogenesi di questi disturbi (danno sinaptico periferico o danno bulbare? Danno diretto o immunomediato?), come anche non si conoscono l'evoluzione e la prognosi.

Definire la relazione tra presenza di alterazioni dell'olfatto e del gusto e l'infezione silente, paucisintomatica o sintomatica da Covid-19 è quindi di fondamentale importanza al fine di contribuire alla definizione del quadro clinico caratterizzante e valutare il ruolo della sintomatologia chemosensoriale nella diagnosi e nella prognosi dell'infezione. A tale scopo è ora in corso uno studio osservazionale prospettico multicentrico che si propone di valutare:

- pazienti con infezione confermata da Covid-19 ricoverati nei reparti Covid della Fondazione IRCCS San Matteo nei quali indagare la presenza e le caratteristiche di anosmia e/o ageusia
- pazienti con alterazioni della percezione olfattiva e gustativa di recente insorgenza nei quali studiare il profilo sierologico e cellulare alla ricerca di infezione silente o paucisintomatica da Covid-19

In particolare, la valutazione dei pazienti comprende un'accurata raccolta anamnestica, lo studio otorinolaringoiatrico delle vie aerodigestive superiori e l'esecuzione in più tempi (T0, T7, T14 e T30 di:

- valutazione del grado di iposmia e ipogeusia mediante:
 - o scala di gravità soggettiva (0-10)
 - o questionari specifici, quali l'HRS per la valutazione del grado di iposmia ed il CiTAS per il grado di ipogeusia
- tampone nasofaringeo per ricerca di COVID19
- prelievo ematico per:
 - o ricerca degli anticorpi

- valutazione della risposta cellulo-mediata
- definizione del profilo linfocitario

Inoltre, in un sottogruppo di pazienti ai tempi T1 e T3 sarà effettuato lo studio neurofisiologico riflessi del tronco encefalo con la valutazione, in particolare, di:

- Riflesso di ammiccamento (blink reflex);
- Riflesso di soppressione propriocettiva e esteroceettiva del muscolo massetere;
- Riflesso masseterino

Lo studio di questi riflessi fornirà informazioni oggettive e misurabili sull'integrità del sistema nervoso periferico craniale (nervi trigemino e faciale) e delle vie nervose troncoencefaliche (strutture ponto-bulbari per il blink reflex e il riflesso di soppressione esteroceettiva del massetere; strutture ponto-mesencefaliche per il riflesso masseterino e il riflesso di soppressione propriocettiva del muscolo massetere).

Questa parte dell'indagine permetterà di mettere in evidenza eventuali alterazioni legate a infezione per via retrograda (olfattiva) del sistema nervoso centrale e periferico craniale, piuttosto che per via primariamente respiratoria o gastrointestinale (attraverso il nervo vago).

Prima della valutazione neurofisiologica, questi soggetti saranno sottoposti a test oggettivi e riproducibili per la valutazione dell'iposmia e dell'ageusia ("Smell Identification Test" (UPSIT) e "Waterless Empirical Taste Test" (WETT).

Per quanto concerne l'indagine neuroradiologica, i soggetti che saranno sottoposti allo studio neurofisiologico ai tempi **T1** e **T3** sarà effettuato anche lo studio di risonanza magnetica (RM), nello specifico:

- al tempo T1 l'esame verrà effettuato con apparecchiatura 1.5T e sequenze volumetriche a strato sottile morfostrutturali T1 e T2 pesate multiplanari mirate alla valutazione del bulbo olfattorio e alla ricerca di alterazioni di segnale e volume dello stesso.

- al tempo T3 l'esame verrà effettuato con apparecchiatura ad alto campo per la valutazione non solo delle alterazioni morfostrutturali e di segnale del bulbo olfattorio a distanza di tempo, ma anche per la valutazione della connettività funzionale e strutturale cerebrale oltre che della microstruttura del tronco cerebrale mediante tecniche avanzate di imaging (resting state, diffusione, sequenze volumetriche).

Infine, per tutti i soggetti che presentino alterazioni persistenti della funzione olfattiva e gustativa è inoltre previsto un tempo T4 (+ 3 mesi) in cui essi saranno sottoposti a un'indagine RM encefalo per valutazione morfostrutturale e funzionale.

Bibliografia:

Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;10.1007/s00405-020-05965-1. doi:10.1007/s00405-020-05965-1

Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020. pii: ciaa330 [Epub ahead of print]

Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *JAMA.* 2020;e206771. doi:10.1001/jama.2020.6771

IL CONTRIBUTO DELLA PEDIATRIA

Prof. Gian Luigi Marseglia, Prof.ssa Amelia Licari, Dr. Riccardo Castagnoli

Unità di Pediatria Generale e Specialistica - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche –
Università degli Studi di Pavia, e UOC Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Per fronteggiare l'attuale pandemia da severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è necessario uno sforzo globale per definire le caratteristiche epidemiologiche e biologiche dell'infezione al fine di sviluppare strategie di prevenzione e di corretta gestione medica della malattia COVID-19.

Sebbene siano attualmente disponibili numerosi dati riguardanti l'infezione nei soggetti adulti, le



evidenze sulle peculiarità della malattia nei pazienti pediatrici sono in fase di definizione. L'analisi degli studi finora disponibili ha permesso di osservare che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti (0-19 anni) con COVID-19 possono essere asintomatici o manifestare sintomi lievi (febbre, tosse secca ed astenia), guarendo completamente dall'infezione in 1-2 settimane. Pur presentando lo stesso rischio di infezione della popolazione adulta, i bambini e gli adolescenti sembrerebbero quindi essere a minor rischio di sviluppare un'infezione severa da SARS-CoV-2. Tuttavia, sebbene rari, sono descritti casi gravi di COVID-19 anche in pazienti pediatrici; è quindi fondamentale individuare i fattori di rischio per una malattia più aggressiva. A differenza degli adulti, l'età e il sesso non sembrano influenzare il decorso clinico dei pazienti pediatrici. Tuttavia, al momento, non sono disponibili dati pediatrici sul ruolo delle comorbidity nello sviluppo di forme gravi di COVID-19.

Per quanto riguarda le modalità di contagio, dalla letteratura si evince che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti affetti hanno acquisito l'infezione tramite i contatti stretti con i familiari affetti.

Gli aspetti clinici ed epidemiologici sopra analizzati giustificano l'importanza e la continua necessità di garantire adeguate misure di prevenzione (astensione dalle attività scolastiche e ludiche, quarantena domiciliare) dell'infezione nella popolazione pediatrica.

Conclusione: gli studi attualmente disponibili rappresentano un punto di partenza per trovare una risposta ai numerosi interrogativi ancora irrisolti riguardanti l'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti pediatrici, inclusi: (1) ragioni per cui la maggior parte dei bambini sviluppano sintomi meno gravi rispetto agli adulti, (2) vie alternative di diffusione dell'infezione (via oro-fecale, trasmissione verticale), (3) effetti delle comorbidità (in particolare, in bambini con patologie croniche preesistenti), (4) strategie preventive e terapeutiche efficaci, sicure e standardizzate su un'ampia popolazione pediatrica.

Bibliografia:

- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, Bao S, Li Y, Wu C, Liu H, Liu D, Shao J, Peng X, Yang Y, Liu Z, Xiang Y, Zhang F, Silva RM, Pinkerton KE, Shen K, Xiao H, Xu S, Wong GWK; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073. Epub 2020 Mar 18. PubMed PMID: 32187458; PubMed Central PMCID: PMC7121177.

- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, Rovida F, Baldanti F, Marseglia GL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2(SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 22. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32320004.

IL CONTRIBUTO DELLA CARDIOLOGIA

Prof.ssa Silvia G Priori, Prof. Massimiliano Gnechi, Dr. Carlo Napolitano, Dr. Sergio Leonardi, Dr. Andrea Mazzanti

Unità di Cardiologia - Dipartimento di Medicina Molecolare – Università degli Studi di Pavia, Unità di Cardiologia Molecolare, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, e U.O. Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo

Sebbene l'interessamento respiratorio costituisca la manifestazione più eclatante dell'infezione da SARS-CoV-2, si è acclarata di recente la consapevolezza di una stretta correlazione tra COVID-19 e patologia cardiovascolare, sotto diversi punti di vista. Per quanto concerne l'epidemiologia, Wang e colleghi¹ hanno osservato nel 30% dei pazienti con polmonite da COVID-19 descritti nella coorte originale di Wuhan, la presenza di un coinvolgimento



miocardico consistente in un “danno miocardico acuto” associato anche alla occorrenza di aritmie sia atriali che ventricolari. Indubbiamente, la presenza di patologie cardiovascolari rappresenta un fattore prognostico negativo nei soggetti con COVID-19 e rappresenta uno degli elementi che rende la malattia più grave nei soggetti di età avanzata. Inoltre Shi e colleghi² hanno dimostrato come la presenza di una infiammazione miocardica o di ischemia miocardica si associ ad un aumento di quattro volte del rischio di mortalità intraospedaliera da COVID-19. Guo e colleghi³ hanno posto in correlazione l'entità del rialzo dei markers di danno miocardico (Troponina I o T, Brain Natriuretic Peptide) nei pazienti COVID-19 con la prognosi. Infine, tutte le casistiche ad oggi pubblicate hanno rilevato come i pazienti con storia di patologie cardiovascolari pregresse, inclusa l'ipertensione arteriosa, presentino un quadro clinico più grave. Vi sono elementi per ritenere che le ragioni di tali

implicazioni prognostiche siano più complesse della generica fragilità dei pazienti cardiopatica e rivestano importanza per comprendere, e poi curare, l'infezione da SARS-CoV2.

Per quanto attiene all'eziopatogenesi del danno cardiaco da COVID-19, si ritiene che derivi da uno o più dei seguenti fattori, isolati o combinati in vario grado: la grave ipossia secondaria alla compromissione respiratoria; la sindrome infiammatoria sistemica secondaria all'infezione virale (la cosiddetta "tempesta citochinica") nonché il coinvolgimento trombotico microvascolare secondario all'attivazione del complemento. Non è quindi ancora del tutto chiarito se l'infezione virale causi un danno d'organo o se l'organo soffra di un danno sistemico. L'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule è mediato dall'interazione del virus con l'enzima ACE-2 che funge da recettore anche per il virus SARS-CoV 4. Nonostante ACE2 sia espresso nel cuore, resta ancora in dubbio se il virus entri effettivamente nei cardiomiociti. Studi autoptici su numeri limitati di pazienti deceduti, hanno dimostrato nel tessuto cardiaco la presenza di infiltrati infiammatori con cellule mononucleate che hanno supportato la diagnosi di "miocardite" e hanno anche evidenziato la presenza di genoma virale nei 30% dei casi tuttavia, data l'esiguità della casistica riportata resta ancora incerto se il virus entri nella cellula cardiaca 5.

L'evidenza che il marcatore chiamato D-dimero che indica la propensione alla formazione di trombi è frequentemente elevato nei pazienti affetti da COVID-19 suggerisce un possibile aumento del rischio di sindromi coronariche acute. Tuttavia ad oggi mancano ancora dati certi sulla incidenza di tale patologia e soprattutto non è noto se l'infarto miocardico sia una causa importante dei decessi.

Per concludere, oltre alla correlazione diretta tra SARS-CoV2 e patologie cardiache, bisogna tenere in considerazione anche gli effetti cardiotossici dei trattamenti farmacologici attualmente in uso nei pazienti con COVID-19. Sia l'idrossiclorochina che l'associazione di farmaci antivirali quali lopinavir e ritonavir possono ridurre la kaliemia ed esercitare un'azione diretta di blocco del canale che trasporta potassio nel cuore chiamato HERG. L'insieme di questi fattori può prolungare l'intervallo QT dell'elettrocardiogramma indicando un aumento del rischio di aritmie letali. In

conclusione, il coinvolgimento cardiaco è un aspetto importante della patologia che, secondo la casistica di Wuhan contribuisce al 40% dei decessi.

Bibliografia:

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
2. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. March 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
3. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. March 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
4. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
5. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020; doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055

IL CONTRIBUTO DELLA CARDIOCHIRURGIA

Prof. Andrea Maria D'Armini, Prof. Carlo Pellegrini

Unità di Cardiocirurgia, Trapianti Intratoracici e Ipertensione Polmonare - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche - Università degli Studi di Pavia e UOSD CCH - Chirurgia Cardiopolmonare e Ipertensione Polmonare, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

L'infezione da SARS-CoV2 interessa diversi organi ed apparati, fra cui quello cardiovascolare.

Nel corso della pandemia COVID-19 che ha colpito il nostro Paese, l'unità di cardiocirurgia ha operato su due distinti fronti: quello dell'assistenza clinica ai pazienti colpiti e quello della ricerca clinica. Nell'ambito dell'assistenza clinica a seguito dell'emergenza sanitaria



conseguente alla diffusione dei contagi, caratterizzata da un

bisogno crescente di posti letto in reparti di terapia intensiva, l'attività propria della cardiocirurgia e chirurgia cardiopolmonare è stata sospesa per la necessità di usufruire prima dei posti letto della rianimazione 2 cardiopolmonare e poi anche delle postazioni con ventilatore meccanico delle sale operatorie. Il crescente bisogno di cure a pazienti meno gravi, dopo aver rapidamente saturato i posti letto dei reparti più coinvolti nella gestione dell'epidemia (malattie infettive, pneumologia, medicina interna) ha comportato la chiusura del reparto di cardiocirurgia e chirurgia cardiopolmonare, sostituito da un reparto COVID-19. Il personale medico e gli specializzandi sono stati impegnati nella gestione clinica dei pazienti ivi ricoverati. Inoltre, a causa del sempre crescente bisogno assistenziale, sia il personale medico che gli specializzandi sono stati coinvolti nelle cure dei pazienti ricoverati presso uno dei reparti COVID-19 della pneumologia. Una menzione particolare va ai medici in formazione specialistica che primi fra tutti gli specializzandi di area chirurgica hanno risposto con capacità ed abnegazione alle necessità che la situazione emergenziale imponeva.

Inoltre, per le competenze di assistenza ventilatoria mediante ECMO (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation) maturate nel corso della precedente epidemia di influenza da virus H1N1, si è operato in stretta collaborazione con i colleghi della rianimazione 1, rianimazione 2 cardiopolmonare e della neonata rianimazione “regione Lombardia” nel trattamento dei pazienti più critici. Nel corso dei mesi dell'emergenza il numero di assistenze ventilatorie extracorporee è stato di 23, il numero più alto nel nostro Paese.

Il fronte della ricerca clinica ha interessato vari aspetti. Innanzitutto la diagnosi ed il trattamento delle manifestazioni cardiovascolari dell'infezione da coronavirus: pavese è il primo caso italiano di danno miocardico acuto con necessità di assistenza cardiocircolatoria con dispositivi meccanici a breve termine. A seguito della biopsia miocardica eseguita in questo paziente si è avuta evidenza della presenza del virus a livello miocardico (1). In alcuni pazienti l'infezione da SARS-CoV2 causa una reazione infiammatoria con conseguenti aspetti pro-trombotici che possono portare a episodi di embolia polmonare. Pavia è il centro di riferimento nazionale per la terapia chirurgica dei pazienti affetti da ipertensione polmonare cronica tromboembolica e questi pazienti sono tutti trombofilici. Per questo motivo, dopo l'intervento di endoarteriectomia polmonare, vengono mantenuti in terapia anticoagulante a vita con warfarin. Per valutare in pazienti trombofilici il bilancio tra gli effetti protettivi di una terapia anticoagulante in corso e i rischi di recidive di embolie polmonari in caso di infezione da SARS-CoV2 è stato condotto un follow-up telefonico in oltre 750 pazienti operati di endoarteriectomia polmonare nel corso degli ultimi 25 anni (2). È stata condotta una ricerca sugli aspetti epidemiologici di COVID-19 nei pazienti trapiantati che in conseguenza dell'assunzione di terapia immunosoppressiva, sembrano sviluppare una più mite reazione infiammatoria che conferisce all'infezione un decorso clinico più benigno rispetto ai pazienti immunocompetenti (3). È stata anche proposta una ricerca scientifica sull'applicazione della terapia con cellule staminali nei pazienti più critici affetti da COVID-19 (4). Infine dall'associazione “Trapiantati un Sorriso” è stata vinta una ricerca - bando CARIPLO - nell'ambito della malattia SARS-CoV2 (5).

Bibliografia:

1. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. Guido Tavazzi, *Carlo Pellegrini*, Marco Maurell, Mirko Belliato, Fabio Sciutti, Andrea Bottazzi, Paola Alessandra Sepe, Tullia Resasco, Rita Camporotondo, Raffaele Bruno, Fausto Baldanti, Stefania Paolucci, Stefano Pelenghi, Giorgio Antonio Iotti, Francesco Mojoli, Eloisa Arbustini. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1828>
2. The role of anticoagulation therapy and hyperhomocysteinemia in the incidence and outcomes of COVID-19 in a selected high risk population following pulmonary endarterectomy. Pasquale Totaro, Alessia Ruffini, Ivan Casale, *Andrea Maria D'Armini*. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*.
3. Calcineurin Inhibitor-Based Immunosuppression and COVID-19: Results from a Multidisciplinary Cohort of Patients in Northern Italy. Lorenzo Cavagna, Elena Seminari, Giovanni Zanframundo, Marilena Gregorini, Angela Di Matteo, Teresa Rampino, Carlomaurizio Montecucco, Stefano Pelenghi, Barbara Cattadori, Eleonora Francesca Pattonieri, Patrizio Vitulo, Alessandro Bertani, Gianluca Sambataro, Carlo Vancheri, Alessandro Biglia, Emanuele Bozzalla-Cassione, Valentina Bonetto, Maria Cristina Monti, Elena Ticozzelli, Annalisa Turco, Tiberio Oggionni, Angelo Corsico, Francesco Bertuccio, Valentina Zuccaro, Veronica Codullo, Monica Morosini, Carlo Marena, Massimiliano Gneccchi, *Carlo Pellegrini* and Federica Meloni. *Microorganisms* 2020, 8, 977; doi:10.3390/microorganisms8070977.
4. A comprehensive cell therapy approach for critical care patients with CoVID-19. Patrizia Comoli, Maria Antonietta Avanzini, Mirko Belliato, *Andrea Maria D'Armini*, Marco Zecca, Sergio Cattaneo.
5. Basi immunitarie associate alla presentazione e all'evoluzione della malattia SARS-CoV2: confronto tra pazienti immunocompetenti e immunocompromessi (studio BIAS). Daniele Lilleri, Elisa Gabanti, Federica Zavaglio, *Carlo Pellegrini*, Luigi Oltrona Visconti, Valeria Brazzelli, Paolo Bernasconi, Oscar Borsani, Angela Di Matteo, Elena Seminari, Mario Umberto Mondelli, Stefania Varchetta, Barbara Oliviero, Antonella Cerino, Stefania Mantovani, Teresa Rampino, Marilena Gregorini, Maria Antonietta Grignano, Francesca Perotti, Paola Zelini, Federica Meloni, Laura Pandolfi, Monica Morosini, Vanessa Frangipane, Carlomaurizio Montecucco, Lorenzo Cavagna, Annamaria Pasi, Rosalia Cacciatore.

IL CONTRIBUTO DELL'ANATOMIA PATOLOGICA

Prof. Marco Paulli, Prof.ssa Patrizia Morbini, Dr. Alessandro Vanoli

Unità di Anatomia Patologica - Dipartimento di Medicina Molecolare – Università degli Studi di Pavia, e UOC Anatomia Patologica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

L'infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2), a partire dal dicembre 2019, ha ormai colpito più di 200 paesi. La malattia polmonare acuta ad esso associata, COVID-19, generalmente autorisolventesi, risulta tuttavia letale nel 3.4% dei pazienti, principalmente in soggetti di età superiore ai 65 anni e/o affetti da comorbidità quali diabete, preesistenti patologie polmonari,



cardiache, renali o epatiche. Nonostante il coinvolgimento dell'apparato respiratorio appaia prevalente, con tosse secca, dispnea, astenia, febbre¹, e polmoniti spesso fatali, possono essere altresì presenti coinvolgimenti neurologici, quali anosmia ed ageusia², cardiaci, quali miocardite acuta ed infarto miocardico³, e gastroenterici⁴.

Una serie di studi hanno dimostrato che il SARS-CoV-2 utilizza come recettore l'enzima convertitore l'angiotensina 2 (ACE2), una proteina transmembrana espressa in numerosi tessuti, tra cui il parenchima polmonare, il tratto gastroenterico, e l'apparato cardiocircolatorio^{5,6}.

La presenza e il livello di espressione di questi recettori può essere verificato, "in situ", mediante l'impiego di metodiche immunocitochimiche con specifici anticorpi monoclonali.

In questo scenario, l'anatomia patologica riveste un ruolo chiave, che si esplicita sia nell'esecuzione dei riscontri diagnostici sulle salme dei pazienti deceduti per COVID 19, sia nella valutazione istopatologica e immuno-molecolare dei campioni biotipici tissutali prelevati in "vivo", sempre da pazienti COVID positivi, nel corso di procedure biotipiche e/o interventistiche.

Da queste indagini ci si prefigge di ottenere maggiori informazioni sulle caratteristiche del danno d'organo sia nella fase acuta che, in quella successiva quando è verisimile inizieranno a manifestarsi una serie di possibili complicanze tardive dell'infezione. Tra queste, in prima istanza, una serie di patologie polmonari fibrotiche che, in alcuni pazienti, saranno determinate dai processi riparativi della fase acuta della polmonite da COVID.

Informazioni di particolare interesse potranno essere desunte anche dall'esame delle mucose delle vie aeree superiori e delle strutture olfattive, a comprendere, il bulbo, quali possibili vie di accesso del virus con coinvolgimento successivo delle strutture encefaliche. Ricordiamo che una parte dei pazienti COVID mostra segni di sofferenza cerebrale e che una parte delle difficoltà respiratorie potrebbe essere determinata da alterazioni a livello centrale. Le prime osservazioni che abbiamo condotto in sede di riscontro diagnostico sembrano suffragare queste ipotesi.

Infine, speriamo che informazioni utili sul versante epidemiologico e della prevenzione potranno essere ricavati dall'analisi immunoistochimica che stiamo conducendo per meglio caratterizzare il "pattern" distribuzionale dei recettori virali nelle diverse sedi anatomiche (soprattutto mucosali), da correlarsi al sesso ed alle diverse fasce di età della popolazione.

Di seguito uno schema sintetico delle nostre linee di attività:

valutazione su una varietà di tessuti, a livello immunoistochimico tramite l'utilizzo di anticorpi anti-ACE2, l'espressione del recettore chiave di tale infezione, ricercando eventuali variazioni di traduzione interindividuali della proteina e/o correlazioni tra la sua intensità di espressione ed il quadro clinico associato; caratterizzazione degli aspetti anatomopatologici, macroscopici ed istopatologici, della malattia, con particolare attenzione al quadro polmonare e all'associazione, recentemente descritta, tra COVID-19 e trombo-embolia polmonare acuta in assenza di vasculite^{7,8} ricerca dei possibili meccanismi eziopatogenetici della sintomatologia ageusia ed anosmica che caratterizza la malattia e studiare la capacità del SARS-CoV-2 di interessare il sistema nervoso.

Bibliografia:

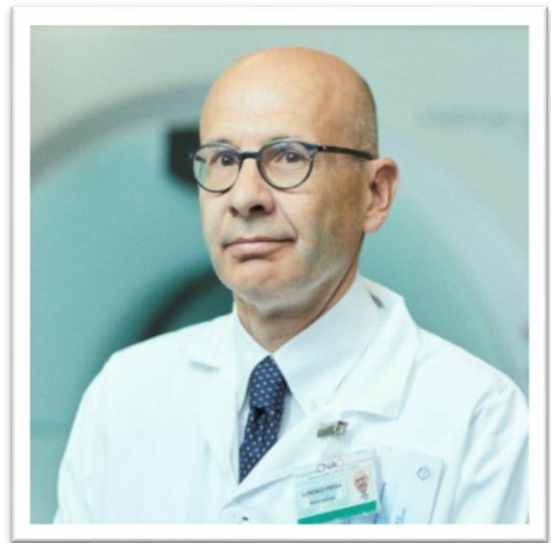
1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr 6. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. [Epub ahead of print]
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print]
4. Lin L, Jiang X, Zhang Z et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020 Apr 2. pii: gutjnl-2020-321013. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013. [Epub ahead of print]
5. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450-4.
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631-7.
7. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020 Mar 30. pii: ehaa254. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254. [Epub ahead of print]
8. Casey K, Iteen A, Nicolini R, Auten J. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: Acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. *Am J Emerg Med*. 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.011. [Epub ahead of print]
9. Morbini P., Benazzo M., Verga L., Pagella F., Mojoli F., Marena C., Bruno R. Ultrastructural evidence of direct viral damage to the olfactory complex in SARS-COV-2 positive patients. *Jama Otholaryngology*. [Epub ahead of print]

IL CONTRIBUTO DELLA RADIOLOGIA E DELLA NEURORADIOLOGIA

Prof. Lorenzo Preda, Prof. Stefano Bastianello, Prof. Fabrizio Calliada, Prof. Anna Pichiecchio

Unità di Diagnostica per Immagini, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia e UOC Radiologia/Diagnostica per immagini - Istituto di Radiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia e Sezione di Neuroscienze Cliniche, Fondazione IRCCS Mondino

L'infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2), a partire dal dicembre 2019, ha ormai colpito più di 200 paesi e con particolare durezza il nostro paese¹. Aldilà dell'interessamento prevalente dell'apparato respiratorio, sono emersi coinvolgimenti di altri organi ed apparati quali il polmonare¹, cardiovascolare², gastroenterico, renale³ ed anche il sistema nervoso centrale⁴.



L'imaging nelle sue varie declinazioni (radiografia, tomografia computerizzata, ecografia e, in alcuni casi, risonanza magnetica) svolge un ruolo di primo piano nella diagnosi e nella gestione del Paziente. Oltre al suo ruolo usuale in fase diagnostica la radiologia in alcuni casi si è dimostrata utile per individuare alterazioni in Pazienti con tampone nasofaringeo negativo che sono successivamente risultati positivi (PCR su BAL o secondo tampone positivi); i rapporti tra esami di imaging e tampone nasofaringeo sono ancora oggi molto complessi⁵.

Anche l'utilizzo dell'imaging radiologico convenzionale e con Tomografia Computerizzata (TC) per valutare la gravità del quadro, seguirlo nella sua evoluzione o giudicarne la prognosi anticipatamente è stato oggetto del massimo interesse.

Gli aspetti radiologici delle alterazioni polmonari, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, sono quelli di una polmonite interstiziale, simili a quelli riscontrabili anche in altre infezioni polmonari, come quella da Influenza A (H1N1), da Citomegalovirus, da altri coronavirus (SARS, MERS).

Le alterazioni si localizzano preferenzialmente nei settori parenchimali periferici e si presentano, negli esami TC, come aree con aspetto “a vetro smerigliato” che possono evolvere in aree francamente consolidative, espressione sia delle alterazioni infiammatorie a carico degli spazi respiratori, sia ad azione indiretta del virus, per esempio sui vasi polmonari più periferici.

Molte difficoltà sono riscontrabili nel correlare l’evoluzione radiologica con quella clinica. Per tali ragioni particolare attenzione e impegno sono stati profusi nell’individuare percorsi diagnostici in cui l’imaging venisse utilizzato in maniera efficace ed efficiente⁶. A tale riguardo elemento critico è rappresentato dal tentativo di correlazione delle modificazioni dei quadri radiologici, a volte molto complessi, con le diverse modalità fisiopatologiche di danno polmonare e di evoluzione clinica di malattia, al fine di ottimizzare il trattamento⁷. Come è ormai noto, la infezione da SARS-CoV-2 si associa a elevato rischio di danno vascolare e di sviluppo di malattia tromboembolica, in questo ambito l’utilizzo della Angio-TC svolge un ruolo fondamentale per confermarne la presenza e il grado⁸.

Nell’ambito dei complessi rapporti tra radiologia e patologia indotta da infezione da SARS-CoV-2 si riporta di seguito uno schema sintetico delle nostre linee di attività relative all’interessamento polmonare e del sistema nervoso centrale:

Sistema polmonare: Verrà analizzato in due fasi.

Fase acuta. Verranno valutati i dati e le caratteristiche degli esami radiologici convenzionali (RX torace) per un’analisi **Radiomica** predittiva. La radiomica utilizza sistemi statistici complessi per estrarre dalle immagini caratteristiche “invisibili” all’occhio umano ma in grado di correlare con aspetti diagnostici o prognostici della malattia. In particolare il nostro intento è quello di sviluppare degli indici “prognostici” in grado di individuare precocemente quei Pazienti che andranno incontro ad un’evoluzione più grave del quadro rispetto a quelli che avranno una evoluzione più lenta o indolente.

Fase subacuta e cronica. Considerato che la curva epidemica mostra chiari segni di appianamento e che si sta ampliando sempre di più il numero di Pazienti dimessi e rientrati al loro domicilio molta

attenzione sta venendo dedicata alle possibili sequele parenchimali di natura fibrotico-cicatrizziale lasciate dal Coronavirus a livello del parenchima polmonare. Al fine di studiare l'entità di questi esiti e la loro influenza sulla funzionalità polmonare si attiverà una valutazione integrata sia "funzionale" spirometrica che "morfologica" con TC al fine di avere informazioni quanto più dettagliate possibili sui danni lasciati dal Coronavirus. Queste informazioni saranno della massima importanza per dare il giusto supporto e il corretto trattamento a coloro i cui polmoni hanno maggiormente sofferto le conseguenze dell'infezione

Sistema nervoso centrale: Osservazioni cliniche sempre più frequenti indicano che l'infezione da coronavirus SARS-CoV2, responsabile della sindrome COVID19, può manifestarsi anche con sintomi/segni di interessamento del sistema nervoso centrale (cefalea, nausea, vomito, instabilità, rallentamento ideomotorio, atassia, epilessia ed eventi cerebrovascolari acuti), periferico (ipogeusia, iposmia, nevralgie) e del sistema muscolo-scheletrico. La neuroinvasione sarebbe sostenuta da una diffusione mediata dal trasporto assonale che consentirebbe al virus di raggiungere le vie olfattive centrali, come pure i centri cardiorespiratori troncoencefalici partendo, rispettivamente, dalle terminazioni del nervo olfattorio nel naso e/o dai meccanocettori e chemocettori a livello delle vie aeree. Informazioni di particolare interesse potranno essere desunte anche dall'imaging delle strutture olfattive e del tronco mediante tecniche RM avanzate mirate alla valutazione della microstruttura, con e senza sintomatologia ageusica ed anosmica per caratterizzare l'interessamento di malattia e contemporaneamente studiare la capacità del SARS-CoV-2 di interessare il sistema nervoso.

Ulteriore progettualità riguarderà l'impiego dell'**Intelligenza Artificiale** nella valutazione dell'evoluzione della malattia mediante l'utilizzo di reti neurali e sistemi di Intelligenza artificiale sui vari aspetti del COVID19⁹ per una diagnosi radiologica. La situazione epidemiologica in atto nella nostra Regione ha richiesto un potenziamento delle attività di sorveglianza e presa in cura svolte nel territorio, sia per affrontare l'epidemia in corso, sia in previsione di eventuali future situazioni

pandemiche. Il nostro progetto prevede lo sviluppo di una piattaforma software - integrata con la strumentazione diagnostica - basata su componenti di Machine Learning e Deep learning, finalizzata al supporto alla diagnosi radiologica, alla condivisione delle informazioni cliniche in real-time con i diversi professionisti sanitari coinvolti nel processo e alla predizione della evoluzione della patologia nel breve-medio termine. L'integrazione di fonti eterogenee di dati, il supporto al personale clinico delle diverse branche specialistiche nel definire in modo rapido e oggettivo il grado di priorità del caso, l'utilizzo di modelli predittivi specifici per diagnosticare la possibile evoluzione della patologia, la condivisione real time con il Medico di Medicina Generale, Specialisti Ospedalieri e il personale al domicilio del paziente, si pongono l'obiettivo di razionalizzare la gestione del paziente ottimizzando l'accesso alle strutture ospedaliere.

Bibliografia:

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print]
3. Lin L, Jiang X, Zhang Z et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020 Apr 2. pii: gutjnl-2020-321013. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013. [Epub ahead of print]
4. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr 6. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. [Epub ahead of print]
5. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020 Apr 17:201343.
6. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society *Chest*. 2020 Apr 7. pii: S0012-3692(20)30673-5.
7. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Apr 14. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.

8. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*. 2020 Apr 23:201561. doi: 10.1148/radiol.2020201561.
9. Shi F, Wang J, Shi J, Wu Z, Wang Q, Tang Z, He K, Shi Y, Shen D. Review of Artificial Intelligence Techniques in Imaging Data Acquisition, Segmentation and Diagnosis for COVID-19. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2020 Apr 16.

IL CONTRIBUTO DELLA NEUROLOGIA

Prof.ssa Cristina Tassorelli

Unità di Neuroscienze Cliniche - Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento – Università degli Studi di Pavia, e UOC Neuroriabilitazione, Fondazione IRCCS Mondino

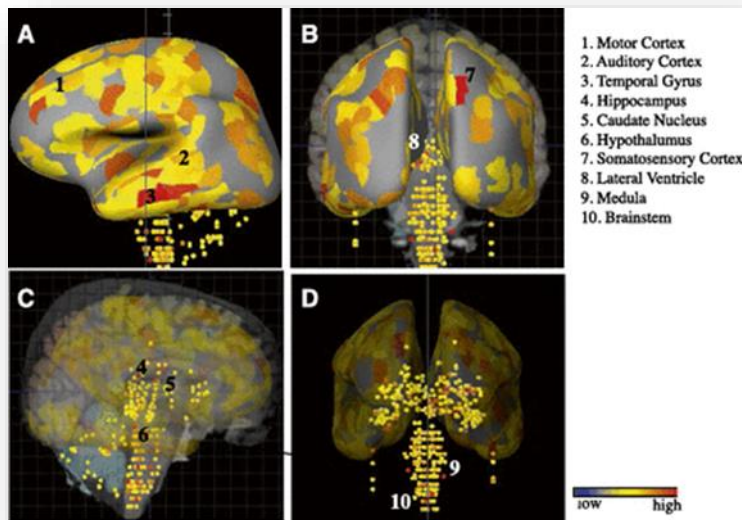
I coronavirus umani sono neurotrofici e possono senz'altro causare complicanze neurologiche. Un numero crescente di studi retrospettivi, casi clinici singoli o multipli suggerisce che anche l'infezione da SARS-CoV2 possa causare complicanze neurologiche.



Le modalità attraverso cui il virus produce il danno nervoso sono ancora del tutto ipotetiche, perchè mancano ancora conoscenze dirette in merito al neurotropismo del SARS-Cov 2, ma possiamo derivare alcune informazioni importanti dai modelli animali di SARS e MERS, causate da coronavirus strutturalmente simili al SARS-Cov2 nelle epidemie occorse nel 2002 e 2012, secondo i quali si realizza una localizzazione prima e una diffusione successiva del virus a livello del sistema nervoso centrale sia per via trans-sinaptica, sia mediante altre modalità extraneuronali, come il circolo sanguigno oppure gli spazi di Virchow-Robin.

Un dato che sembra poter assimilare il meccanismo d'azione di SARSCoV2 a quello dei precedenti coronavirus è che tutti utilizzano il recettore dell'angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) per entrare nelle cellule. La glicoproteina utilizzata dal Cov2 per legarsi alla membrana cellulare si attacca ad ACE2 con una maggiore affinità rispetto a SARS-CoV. L'espressione del recettore ACE2 su neuroni e cellule endoteliali suggerisce quindi che SAR-CoV2 possa mostrare un potenziale neuroinvasivo ancora maggiore dei coronavirus precedenti.

Localizzazione cerebrale del recettore ACE2 (tratto da Kabbani e Old, Molecular Pharmacology 2020)



Resta da capire come questa invasività possa contribuire all'insufficienza respiratoria (danno neurologico diretto oppure indiretto, legato ad esempio ad una risposta immuno-mediata) e quali siano le direttrici secondo cui questo avvenga in maniera clinicamente disomogenea.

Tra le multiformi complicazioni neurologiche dell'infezione da SARS-Cov2 vengono infatti segnalate encefalopatie, patologie neuromuscolari e malattie cerebrovascolari acute. Alcuni casi di sindrome Guillain Barré e di mieliti post SARS-Cov2 sono stati ricoverati negli ospedali della nostra città, anche se non è stato possibile isolare il virus nel liquido cefalo-rachidiano. Non va infine dimenticato che diverse terapie utilizzate per combattere l'infezione da SARS-CoV-2, come gli antivirali, gli inibitori delle proteasi, le terapie immunosoppressive e i farmaci antimalarici hanno un potenziale neurotossico.

L'utilizzo di metodiche sofisticate di neuroimmagine e di neurofisiologia, unitamente alle informazioni che potranno fornirci i reperti autoptici su tessuto nervoso centrale e periferico saranno nei prossimi mesi in grado di darci risposte.

Bibliografia:

Natoli S, Oliveira V, Calabresi P et al. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol*. 2020 Apr 25. doi: 10.1111/ene.14277.

Tassorelli C, Moioli F, Baldanti F, Bruno R, Benazzo M. COVID-19: what if the brain had a role in causing the deaths? *Eur J Neurol*. 2020 Apr 25. doi: 10.1111/ene.14275.

Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Apr 17. doi: 10.1056/NEJMc2009191

IL CONTRIBUTO DELLA PSICHIATRIA

Prof. Pierluigi Politi

Unità di Psichiatria - Sezione di Biostatistica, Neurofisiologia e Psichiatria - Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento – Università degli Studi di Pavia, e UO Psichiatria, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Pavia

I disturbi dello spettro autistico (ASD) costituiscono una condizione diffusa: gli ultimi dati ufficiali (CDC 2020) indicano una prevalenza di 1 su 54 bambini, con un trend in costante crescita nell'ultimo decennio.

L'attuale pandemia da Covid19 ha interessato, ovviamente, anche la vita delle persone con autismo, imponendo drastici cambiamenti alle loro routine, innescando crisi profonde e comportamenti problema e

limitando al contempo le attività educative e riabilitative disponibili.

Ciò nonostante, l'impatto infettivologico del Covid19 sulla popolazione di persone con autismo è sin qui particolare. A differenza di altre comunità di soggetti potenzialmente fragili (su tutte le residenze per anziani), le residenze socio sanitarie per disabili che ospitano soggetti con autismo nella provincia di Pavia non sono state interessate dal contagio, mentre un destino soltanto lievemente peggiore (2 contagiati su 363 individui, entrambi asintomatici o paucisintomatici) ha incontrato la popolazione afferente ai centri diurni per disabili.

Ciò a fronte della presenza di numerosi familiari, al contrario, contagiati dal coronavirus.

Per questo motivo, abbiamo pensato di

1) valutare l'effettiva immunità nei soggetti con ASD e dei rispettivi caregiver/educatori, identificando il numero di soggetti entrati in contatto con il Covid19 mediante determinazione della presenza di anticorpi specifici tramite lateral flow analysis;



2) determinare gli eventuali fattori protettivi per i soggetti con ASD.

Metodi

Obiettivo 1)

verranno raccolti i sieri delle persone con ASD della provincia di Pavia e dei loro congiunti/educatori (se residenti in famiglia o in RSD). I sieri verranno analizzati tramite lateral flow analysis e ELISA quantitativo per determinare la presenza di anticorpi specifici contro il Covid19. Verrà inoltre effettuata una valutazione clinica e anamnestica accurata al fine di identificare eventuali sintomi precedenti non riconosciuti.

Obiettivo 2)

verranno raccolti campioni di sangue e prelievi salivari per valutare i seguenti fattori eventualmente protettivi: immunoglobuline A, marker infiammatori (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alpha, CD14). Verranno inoltre valutati i polimorfismi del gene ACE II. In aggiunta verrà effettuata una valutazione del microbioma orale.

Verrà inoltre campionato il microbioma indoor delle abitazioni e delle RSD per valutare eventuale altri aspetti responsabili del dato aneddótico del contagio.

La ricerca sarà coordinata dalla dottoressa Natascia Brondino, ricercatore presso il Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento dell'Università di Pavia e verrà condotta presso il Laboratorio Autismo dell'Università di Pavia (responsabile: prof. Pierluigi Politi), che fungerà da garante per il corretto e trasparente utilizzo dei fondi.

IL CONTRIBUTO DELLA GERIATRIA

Prof. Sebastiano Bruno Solerte

Unità di Geriatria c/o Istituto Santa Margherita (Pavia) - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica – Università degli Studi di Pavia.

Il lavoro pubblicato su Acta Diabetologica 2020, in collaborazione con l'Università di Milano, Polo Didattico Ospedale Sacco (Prof. Galli e Prof. Fiorina), ha preso spunto dall'ipotesi di antagonizzare l'infezione COVID-19) attraverso il blocco dell'attività del sistema CD26/DPP4, utilizzando l'inibitore selettivo DPP4 Sitagliptin.

Il sistema DPP4/CD26 partecipa insieme ad ACE2 e CD147 all'aggancio delle spike proteins S1/S2 del Coronavirus della SARS-CoV2 (analogamente a quanto avveniva per la MERS CoV).



Il recettore DPP4/CD26 è diffusamente rappresentato a livello del tratto respiratorio profondo e anche a livello multiorgano, in particolare a livello renale, cardiaco, epatico e intestinale. La replicazione virale può essere accelerata ma è soprattutto la componente infiammatoria che può essere sovra stimolata nel corso dell'attacco virale, anche a basso titolo di contagio. Bloccare DPP4/CD26 diventa quindi strategico nel ridurre la virulenza e nel prevenire la tempesta citochinica che causa aumento del tasso di ospedalizzazione in unità intensiva ed aumenta la mortalità soprattutto nei soggetti anziani e nei pazienti con co-morbilità metaboliche e vascolari.

DPP4/CD26 può essere bloccato utilizzando inibitori selettivi di questo sistema, questi ultimi rappresentati esclusivamente dalle gliptine o inibitori DPP4, che tra l'altro incrementano l'emivita dell'ormone GLP1.

Tra gli inibitori DPP4 il più efficace e selettivo è il Sitagliptin, un farmaco che da molti anni usiamo con successo nella terapia incretinica del diabete mellito. Sitagliptin antagonizza il sito catalitico di DPP4 e blocca la sintesi di CD26 mRNA e la sua espressione a livello della membrana cellulare,

proprio dove aderisce la spike protein S1 di SARS-CoV2. Inoltre riduce l'inflammation tissutale indotta da CD26 ubiquitario a livelli cardiovascolare ed intestinale.

Sulla base di questa ipotesi è stato completato uno studio multicentrico su 300 diabetici ricoverati con COVID-19 in regime acuto e intensivo nel periodo marzo 2020-maggio 2020. I risultati hanno dimostrato una importante riduzione della mortalità, dei tempi di ospedalizzazione in regime intensivo, dei tempi di ospedalizzazione in regime riabilitativo e dell'inflammation nei soggetti diabetici COVID-19 trattati con Sitagliptin rispetto ai diabetici non trattati. Anche i livelli di D-Dimero, ferritina, pro-calcitonina e IL6 sono risultati essere significativamente ridotti nel corso di questo trattamento.

Lo studio di intervento è attualmente oggetto di valutazione da parte di una importante rivista internazionale.

IL CONTRIBUTO DELLA CHIRURGIA GENERALE

Prof. Andrea Pietrabissa

Unità di Chirurgia e Anestesiologia - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche – Università degli Studi di Pavia, e UOC Chirurgia Generale, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Elenco una sintesi delle azioni messi in atto dalla Chirurgia Generale del San Matteo in risposta alla diffusione della pandemia nel nostro territorio.



- Sospensione delle attività ordinarie (ambulatori specialistici e sala operatoria) con eccezione delle urgenze e delle patologie oncologiche che comunque non necessitano di terapia intensiva postoperatoria.
- Conseguente progressiva riduzione della degenza ordinaria da 80 posti letto agli attuali 20 circa.
- Creazione di teams di lavoro di piccola numerosità (max 3 persone per giro letti) per evitare che il personale che eventualmente contraesse l'infezione determinasse a catena l'isolamento cautelativo di un numero elevato di colleghi di lavoro.
- Accorpamento delle degenze in unica area chirurgica (5 piano DEA) comprendente Chir Gen, Vascolare, Toracica, Otorino e Urologia.
- Dislocamento dei medici e degli specializzandi della Chirurgia Generale a supporto dei reparti Covid+.
- Istituzione di un protocollo di sorveglianza attiva “early warning” per i pazienti chirurgici, volta ad identificare con rilievi specifici bi-quotidiani i pazienti con sospetta infezione per avviarli ad ulteriori accertamenti specifici e metterli in temporaneo isolamento. Ciò per limitare il rischio di micro-focolai in reparto.

- Comunicazione: attivazione di un meeting quotidiano della chirurgia generale (medici, specializzandi, coordinatori, collaboratori della chirurgia) su piattaforma virtuale. Si è così mantenuto il flusso delle informazioni e l'omogeneità dei comportamenti in giorni nei quali le novità e le direttive sono cambiate con frequenza.
- Attivazione di una sala operatoria dedicata ai pazienti Covid+ e di un percorso dedicato per questi.
- Utilizzo di dispositivi di protezione individuale per il team operatorio nel corso di tutti gli interventi chirurgici.
- Adozione di precauzioni intra-operatorie secondo le raccomandazioni internazionali (EAES e SAGES): utilizzo di pressioni di lavoro in corso di chirurgia laparoscopica più basse del normale; utilizzo di sistemi di evacuazione dei gas controllati.
- Predisposizione di nuova modulistica per il consenso informato alle procedure interventistiche che contempla la consapevolezza del paziente dell'attuale rischio aggiuntivo legato all'infezione da SARS Covid-2.
- Stiamo partecipando ad uno studio di rilevazione regionale sui flussi dei pazienti oncologici in queste settimane e su quelli delle urgenze, queste ultime significativamente diminuite. Molte patologie sono state evidentemente trattate a domicilio per il timore che l'ospedale fosse un'area ad alto rischio infettivo.

Il link sotto indicato consente di vedere la registrazione di un Webinar che ho organizzato il 22 Aprile come Presidente dell'EAES (European Association for Endoscopic Surgery). Altri Webinars sulla stessa piattaforma si svolgeranno ogni 2 settimane. Il prossimo tema sarà la ripresa delle attività chirurgiche.

Bibliografia:

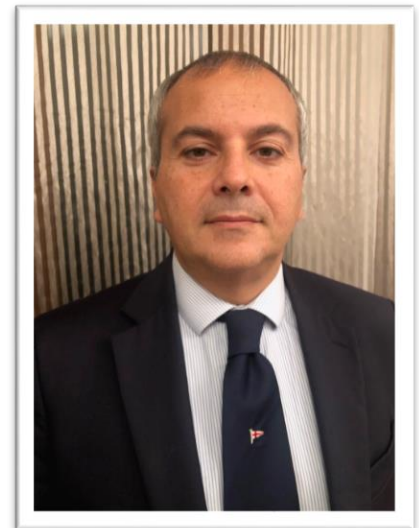
<https://academy.eaes.eu/eaes/2020/eaes-covid-19/293179/andrea.pietrabissa.and.salvador.morales.conde.eaes.recommendations.for.html?f=menu%3D8%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Alabel%3D1986>

IL CONTRIBUTO DELLA CHIRURGIA VASCOLARE

Prof. Enrico Maria Marone

Unità di Chirurgia Vascolare - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche – Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Gli studi condotti dall'Unità di Chirurgia Vascolare dell'Università degli Studi di Pavia nell'ambito della pandemia causata dalla diffusione del SARS-CoV-2 si sono concentrati soprattutto sulle complicanze trombotiche e tromboemboliche dell'infezione ed hanno avuto inizio già nel mese di marzo, quando è stato osservato un significativo incremento nelle diagnosi di trombosi venosa profonda nei pazienti affetti da COVID-19 ospedalizzati presso l'IRCCS Policlinico San



Matteo di Pavia. Il numero delle trombosi venose periferiche diagnosticate dai chirurghi vascolari nel marzo 2020 tra i soli pazienti COVID+ risultava infatti di oltre tre volte superiore rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente (16 contro 5), ed allo stesso modo risultavano aumentati anche i casi di linfedema e tromboflebite superficiali degli arti superiori. Tali osservazioni, immediatamente pubblicate sul *Journal of Vascular Surgery, Venous and Lymphatic Disorders*, sono state tra le prime a cogliere questo aspetto del COVID-19 ed hanno contribuito ad aprire l'importante discussione sugli effetti pro-trombotici causati dall'infezione (1). Lo studio delle alterazioni della coagulazione in questi pazienti, ormai riconosciuto e ben descritto dalla letteratura recente, è stato continuato ed ampliato per cercare di comprendere le principali caratteristiche delle complicanze trombotiche che si sviluppano nel COVID-19 e, in particolare, il periodo di insorgenza, la correlazione con l'evoluzione e la gravità della malattia e l'impatto sulla prognosi generale. A tal fine è stato condotto uno studio multicentrico coinvolgendo anche Unità di Chirurgia Vascolare di altri ospedali con alto volume di pazienti COVID (ICS Città di Pavia, Ospedale Maggiore di Lodi, Ospedale Maggiore di

Crema), valutando in oltre 40 pazienti affetti da trombosi venosa profonda, tromboflebite superficiale o embolia polmonare le principali caratteristiche cliniche (età, sesso, co-morbilità, gravità della malattia, altri fattori di rischio trombotico, sede della trombosi). I risultati hanno portato a diverse interessanti considerazioni che ancora una volta permettono di approfondire la conoscenza di questa patologia: è infatti emerso che complicanze trombotiche possono colpire pazienti COVID indipendentemente dalla gravità della malattia, ricovero in ambiente intensivo o sub-intensivo, sede anatomica e pre-esistenti fattori di rischio (2). Esaminando le TC polmonari di molti pazienti risultati negativi per trombosi venosa periferica, si sono inoltre osservati, in linea con altri report pubblicati nel medesimo periodo, diversi casi di embolia polmonare con caratteristiche più simili alla trombosi primitiva “in situ” che ad un’embolia vera e propria, indice del fatto che probabilmente l’azione pro-coagulante del virus si esercita a livello sistemico colpendo non solo gli endoteli delle vene periferiche, ma anche quelli delle vene polmonari. Per confermare questo sospetto è attualmente in atto un ulteriore studio, mirato ad identificare i casi di trombosi polmonare in assenza di trombosi periferica tra i pazienti ricoverati presso l’Unità di Terapia Intensiva dell’IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Un altro importante versante della nostra attività di ricerca ha riguardato la gestione delle urgenze vascolari nei pazienti affetti da COVID-19: infatti, nonostante fossero stati individuati centri Hub, privi di pazienti COVID, su cui convogliare le urgenze vascolari, non tutti i pazienti si sono rivelati trasportabili e alcune urgenze si sono dovute trattare all’interno di ospedali COVID, come il Policlinico San Matteo. Da questa esperienza, pubblicata su *Annals of Vascular Surgery*, si sono potute trarre utili indicazioni sulla gestione delle urgenze chirurgiche vascolari nel periodo di maggior forza della pandemia, in particolar modo riguardo l’utilità dell’approccio endovascolare, che permette di risparmiare i posti in terapia intensiva e di ridurre, nei pazienti già infettati, l’impatto della chirurgia sul sistema respiratorio (3).

Bibliografia:

- 1) Marone EM, Rinaldi LF. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: Preliminary data and possible explanations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020; 8(4): 694-695
- 2) Marone EM, Bonalumi G, Arzini A, Curci R et al. Characteristics of venous thromboembolism in COVID-19 patients: a multicenter study from Northern Italy. *Ann Vasc Surg* 2020, in press
- 3) Rinaldi LF, Marazzi G, Marone EM. Endovascular Treatment of a Ruptured Pararenal Abdominal Aortic Aneurysm in a Patient with Coronavirus Disease-2019: Suggestions and Case Report. *Ann Vasc Surg.* 2020; 66: 18-23

IL CONTRIBUTO DELL'EMATOLOGIA

Prof. Luca Arcaini

Unità di Ematologia - Dipartimento di Medicina Molecolare – Università degli Studi di Pavia, e UOC Ematologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Il virus SARS-CoV-2019, individuato per la prima volta in Cina a fine 2019 e responsabile dell'attuale pandemia, è un virus a RNA positivo con capside.¹ L'ingresso nella cellula umana è mediato dal legame tra proteina S e il recettore ACE di tipo 2, altamente espresso nelle cellule alveolari di tipo 2 che costituiscono il 5-15% dell'epitelio polmonare e sono specializzate nella risposta immune innata. Studi recenti dimostrano che l'attivazione degli pneumociti di tipo 2 e dei macrofagi alveolari innesca una risposta infiammatoria da rilascio citochinico



associato a ipercoagulabilità², alla base del danno polmonare associato a SARS-CoV-2019. Il quadro clinico associato all'infezione è definito COVID19, e la manifestazione clinica più tipica è una polmonite interstiziale di entità variabile causa nei casi più severi di insufficienza respiratoria ad esito spesso fatale. Il quadro laboratoristico in corso di COVID-19 non è univoco, ma vi sono alcune alterazioni tipiche. In particolare le alterazioni emometriche più frequenti all'esordio sono la linfopenia (83%), la piastrinopenia (36%) e la leucopenia (33%); sembra inoltre che le forme più gravi presentino una leucopenia ed una linfopenia più marcate.³

Le evidenze relative ai pazienti oncoematologici affetti da SARS-CoV-2 sono al momento limitate ma vi è un attivo e continuo sforzo su scala nazionale ed internazionale di raccolta dati, volti al garantire la migliore gestione possibile di una categoria di pazienti ad elevato rischio infettivo.

Sarà importante valutare gli aspetti clinici della malattia COVID19 in relazione al tipo di neoplasia ed al trattamento in corso; ad esempio recentemente è stato segnalato un decorso indolente della malattia COVID19 nei pazienti affetti da Macroglobulinemia di Waldenstrom ed in trattamento con ibrutinib, un inibitore della Bruton's tyrosine kinase (BTK)⁴: tale farmaco aveva già dimostrato in modelli animali di influenza la capacità di inibire la cascata citochinica ed il danno polmonare.⁵

Attività assistenziale

Per i pazienti oncoematologici l'Ematologia ha messo in atto misure preventive volte a minimizzare il rischio di infezione.

Al fine di ridurre al minimo l'affollamento ed il rischio di contagio, le prestazioni ambulatoriali, sono state garantite ai pazienti in corso di terapia cronica ematologica ed alle valutazioni urgenti per sospetta patologia ematologica.

I pazienti in follow up ambulatoriale ma non in terapia attiva sono stati valutati per quanto possibile da remoto.

Le terapie somministrate in regime di Day Hospital sono state proseguite senza interruzione, onde mantenere la periodicità ed intensità di cura necessaria.

Per intercettare prematuramente pazienti con sintomatologia sospetta per COVID-19 è stato fatto ampio uso di triage telefonico ed in sede all'arrivo dei pazienti in Ospedale. ed è stata inoltre istituita un'area separata (Ambulatorio per emergenze); in tale ambulatorio viene effettuata attività di screening per pazienti che presentano sintomatologia sospetta per COVID-19 o destinati ad iniziare un programma terapeutico in reparto di degenza o Day Hospital.

L'attività trapiantologica è proseguita pur in presenza di alcune restrizioni e difficoltà nella gestione dei donatori di cellule staminali.

Infine, alcuni medici specialisti, medici in formazione ed infermieri dell'Ematologia sono stati coinvolti nella gestione dei reparti dedicati ai pazienti con infezione da SARS-CoV-2 e nella gestione dei pazienti ematologici con infezione ricoverati presso altre strutture dell'Ospedale.

Attività di ricerca

È in corso di attivazione un progetto dal titolo “Studio dell’infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da neoplasie ematologiche: l’Alleanza delle Ematologie italiane”.

In questo studio, verranno valutati i pazienti italiani con neoplasia ematologica con infezione da SARSCoV-2. Questo progetto è svolto in collaborazione con la Società Italiana di Ematologia (SIE), la Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES) il Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO) e il gruppo Sorveglianza Epidemiologica Infezioni nelle Emopatie (SEIFEM) e la Fondazione Italiana Linfomi (FIL). L’obiettivo è ottenere informazioni epidemiologiche e di outcome dei pazienti con neoplasia ematologica ed infezione SARS-CoV-2 e definire modelli predittivi precoci di outcome.

Bibliografia:

Hoffmann M et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.

Panigada M et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14850. [Epub ahead of print]

Guan W et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]

Treon SP, Castillo J, Skarbnik AP, Soumerai JD, Ghobrial IM, Guerrera ML, Meid KE, Yang G. The BTK-inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19 infected patients. *Blood.* 2020 Apr 17. pii: blood.2020006288. doi: 10.1182/blood.2020006288. [Epub ahead of print] No abstract available.

Florence JM, Krupa A, Booshehri LM, et al. Inhibiting Bruton’s tyrosine kinase rescues mice from lethal influenza induced acute lung injury. *Am J Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2018; 315:L52-L58.

IL CONTRIBUTO DELL'ONCOLOGIA

Prof. Paolo Pedrazzoli

Unità di Endocrinologia e Oncologia Medica - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica – Università degli Studi di Pavia, e UOC Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

L'emergenza sanitaria legata alla diffusione pandemica dall'infezione da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ha determinato una serie di cambiamenti nella pratica clinica (1) anche nell'ambito delle specialità mediche non direttamente coinvolte nella gestione dei pazienti affetti da Covid-19(2). Tra queste anche l'Oncologia Medica, soprattutto per le caratteristiche di estrema fragilità e vulnerabilità dei suoi



pazienti in situazioni di questo tipo, ha dovuto di necessità introdurre una serie di strategie gestionali di salvaguardia dei pazienti e del personale sanitario (3). Nello specifico, si è reso necessario procedere ad una riorganizzazione dell'intera attività assistenziale e di ricerca che ha coinvolto diversi aspetti, organizzativo-logistici, dei percorsi di cura dei pazienti e della gestione delle sperimentazioni cliniche e traslazionali attive in ambito oncologico.

Aspetti organizzativi/logistici

A livello di organizzazione strategica dell'Ospedale San Matteo, le direttive generali emanate a partire dal giorno 21/02/20 hanno riguardato la sospensione dell'attività chirurgica programmata (fatti salvi gli interventi programmati per neoplasia e tutta l'emergenza urgenza compreso il trauma), la riduzione al minimo dell'accesso dei visitatori e dei famigliari presso le aree assistenziali, la riduzione/sospensione di tutta l'attività ambulatoriale non urgente e ritenuta clinicamente differibile, la regolamentazione della sorveglianza sanitaria di tutti gli operatori in servizio. In San Matteo, sotto

il coordinamento della Direzione Strategica dell'Ospedale e dell'Unità di Crisi, sia il reparto di degenza sia il Day-Hospital oncologico sono stati trasferiti nel padiglione (DEA). Tali trasferimenti, che hanno coinvolto altre numerose unità operative, hanno avuto il principale scopo di realizzare all'interno dei diversi padiglioni dell'Ospedale una suddivisione la più marcata possibile tra aree Covid-19 free e aree con reparti di degenza/terapia intensiva adibite a pazienti Covid-19 positivi. Di conseguenza sono stati elaborati dei percorsi "puliti" per i pazienti che dovevano avere accesso alle strutture dell'Oncologia. Sulla riorganizzazione dei percorsi assistenziale è stato ed è fondamentale il contributo dei medici in formazione della scuola di Oncologia.

Attività assistenziale

A partire dal 24/02/20, sono state introdotte specifiche procedure per la gestione operativa dei pazienti in corso di emergenza Covid-1. Nello specifico è stato creato un duplice filtro sui pazienti in carico all'oncologia. Un primo telefonico, effettuato nei giorni precedenti l'accesso del paziente in ospedale, nel quale viene realizzata una breve intervista al paziente per identificare i soggetti potenzialmente affetti da COVID-19, facendo riferimento anche al care-giver e alle persone conviventi. Dopo adeguata raccolta anamnestica, laddove la diagnosi differenziale tra effetti collaterali dei farmaci antitumorali e una potenziale infezione non sia ben definita, il paziente viene avviato ad ulteriori accertamenti diagnostici attraverso la collaborazione del MMG. Il secondo filtro fisico avviene al varco di accesso del Day-Hospital o del Reparto di Degenza, durante il quale viene ripetuta la stessa raccolta di informazioni precedentemente effettuata al telefono, viene in seguito rilevata la temperatura corporea del paziente, praticata la sanificazione delle mani mediante soluzione alcolica e viene posizionata mascherina chirurgica, guanti e calzari. L'utilizzo dei presidi di protezione individuale e la rilevazione della temperatura corporea sono stati resi obbligatorio per tutto il personale sanitario operante all'interno delle strutture di Oncologia (reparto di degenza, ambulatori e Day-Hospital).

In generale è stata modificata l'organizzazione dell'attività assistenziale allo scopo di ottenere una riduzione del numero di accessi in ospedale, limitandoli all'accesso per la somministrazione del trattamento e per procedure non procrastinabili; l'accesso nei reparti è stato consentito ai soli pazienti, senza accompagnatori, salvo rare eccezioni; è stata implementata la prescrizione e l'effettuazione degli esami ematochimici e strumentali fuori ospedale con successivo invio dei referti tramite fax o e-mail nei giorni precedenti il trattamento. Laddove possibile, le viste di Follow-up vengono effettuate da remoto, con invio degli esami tramite fax o e-mail e successivo contatto telefonico con il Medico per comunicarne gli esiti; si è inoltre puntato ad una riduzione delle visite di controllo non urgenti, con loro procrastinazione al termine della fase di emergenza. Tali procedure hanno consentito fino ad oggi di ridurre al minimo il numero di pazienti oncologici con positività per COVID-19, con necessità di ospedalizzazione.

Al momento la quasi totalità dei pazienti sta proseguendo le cure, con alcune modifiche rispetto alla normale gestione in tempi non di emergenza. Sull'attività clinica e dei percorsi assistenziale è stato ed è fondamentale il contributo dei medici in formazione della scuola di Oncologia, sia presso il San Matteo che presso l'ICS Maugeri

Ricerca clinica e traslazionale

Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche attualmente in essere presso le UO di Oncologia Medica, sono state seguite le Linee Guida emesse dalla Commissione Europea e della European Medicines Agency (EMA)(4). Al momento le procedure diagnostiche e terapeutiche legate alle sperimentazioni stanno proseguendo con regolarità, applicando, laddove possibile in base alle procedure del protocollo, le misure atte a ridurre il più possibile il numero di accessi del paziente in ospedale. Per quanto riguarda invece i protocolli in via di attivazione, si è data priorità agli studi in qualche modo in relazione a COVID-19, anche attraverso il supporto da parte del Trial Office dell'Oncologia ai numerosi studi interventistici con nuovi farmaci e procedure in corso nelle UO direttamente coinvolti nella gestione della pandemia. La ricerca scientifica è proseguita, anche qui con il contributo importante dei medici in formazione. Tre manoscritti relativi alla tematica COVID

in Oncologia sono stati sottomessi per la pubblicazione (5,6,7) e sono in corso studi osservazionali approvati da CE della Fondazione. Segnalo, tra gli altri, lo studio multicentrico “Pazienti con tumori solidi sottoposti a trattamento oncologico: valutazione della prevalenza sierologica di COVID-19 in soggetti asintomatici per l’infezione virale (ONCOVID)”, condotto in collaborazione con altre UO di Oncologia di Ospedali coinvolti nella gestione dell’emergenza (Bergamo, Lodi, Piacenza, ASST Pavia). I Medici in formazione hanno proseguito nell’attività di raccolta dati e scrittura di lavori scientifici (alcuni sottomessi) su varie tematiche cliniche in Oncologia.

In conclusione, l’Oncologia Medica sta lavorando al fine di garantire a tutti i pazienti in carico la prosecuzione del loro iter terapeutico, garantendo la corretta intensità di cura e, al contempo, la massima sicurezza possibile in termine di protezione dal possibile contagio, mantenendo massimo il livello di attenzione fino a quando l’emergenza in essere non verrà finalmente considerata conclusa.

Bibliografia:

Asperges E, Novati S, Muzzi A, et al. The COVID-19 IRCCS San Matteo Pavia task force, rapid response to COVID-19 outbreak in Northern Italy: how to convert a classic infectious disease ward into a COVID-19 response center. *J Hosp Infections*, 2020. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.020.

Cinar P, Kubal T, Freifeld A, et al. Safety at the time of COVID-19 pandemic: how to keep our oncology patients and healthcare workers safe. *J Natl Compr Can Netw* 2020;18: 1-6.

Curigliano G. How to guarantee the best of care to patients with cancer during the COVID-19 epidemic: the italian experience. *The Oncologist*, 2020, doi: 10.1634/theoncologist.2020-0267.

Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. Version 3, 28/04/2020, Commission européenne/Europese Commissie, 1049 Bruxelles/Brussel, BELGIQUE/BELGIË

Lasagna A, Secondino S, Agustoni F, et al. Resilience in cancer care at the time of COVID-19: practical approach to the management of cancer patients during the COVID-19 emergency in a large italian community hospital. Submitted, 2020.

Lobascio F, Caccialanza R, Monaco T, et al. Providing nutritional care to cancer patients during the COVID-19 pandemic: an Italian perspective. Submitted, 2020.

Pinato DJ, Ottaviani D Biello F, et al. Natural history and outcomes of SARS-CoV-2 infection in cancer patients. Submitted, 2020.

IL CONTRIBUTO DELL' ENDOCRINOLOGIA

Prof. L. Chiovato, Prof.ssa F. Magri, Prof. M. Rotondi

Unità di Endocrinologia e Oncologia Medica - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica – Università degli Studi di Pavia, e Unità di Endocrinologia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri

L'infezione da SARS-CoV-2 si caratterizza per uno spettro sintomatologico molto variabile con forme asintomatiche o lievi da un lato fino a quadri di insufficienza respiratoria grave, shock settico e insufficienza multi-organo dall'altro. L'ingresso di SARS-COV-2 avviene attraverso l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE2). Dati epidemiologici indicano che l'invecchiamento, il genere maschile, il fumo di sigaretta, il diabete mellito, l'obesità e l'ipertensione possono



modificare di per sé l'attività di ACE2 ed è stata dimostrata una loro correlazione la gravità dell'infezione da SARS-COV-2 e, d'altro canto.

Recenti evidenze suggeriscono inoltre che in alcuni casi la gravità del quadro clinico è dovuta a una “tempesta chemochinica” e infiammatoria indotta dalla infezione virale.

Sulla base dei dati epidemiologici e clinici ad oggi disponibili, la nostra ipotesi di lavoro comporterà: La definizione del ruolo del background genetico, del genere e delle comorbilità nella predisposizione allo sviluppo di forme gravi di infezione da SARS-COV-2, valutando anche l'attività del sistema renina angiotensina (RAS), le varianti genetiche del sistema RAS e il ruolo di estrogeni e testosterone. La validazione del ruolo predittivo del dosaggio di chemochine specifiche (in particolare CXCL10) nel decorso di malattia e soprattutto nell'identificazione precoce dello sviluppo di complicanze respiratorie severe richiedenti ospedalizzazione e terapie ventilatorie specifiche.

I risultati attesi da queste ipotesi di lavoro consentiranno di:

valutare il ruolo delle alterazioni dell'attività di ACE2 nell'induzione di infiammazione e di risposta immune e di identificare soggetti ad alto rischio in base alla presenza di alterazioni genetiche variabili demografiche, antropometriche e cliniche.

definire il fenotipo clinico e la sintomatologia respiratoria dei pazienti con infezione da CoVID19 in relazione ai livelli di chemochine circolanti e identificare il parametro emato-chimico di routine più strettamente correlato con i livelli circolanti di CXCL10.

Bibliografia:

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720

Tremblay AM. Physiological genomics identifies estrogen-related receptor alpha as a regulator of renal sodium and potassium homeostasis and the renin-angiotensin pathway Mol Endocrinol. 2010

Clinckemalie L. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an androgen response element Mol Endocrinol. 2013

Kreutz R. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19 Cardiovasc Res. 2020

Zheng YY, Ma YT, Zhang JY et al. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020

IL CONTRIBUTO DELLA NEFROLOGIA

Prof. Ciro Esposito

Unità di Nefrologia, Dialisi, Trapianto - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica – Università degli Studi di Pavia, e UOC di Nefrologia e Dialisi Istituti Clinici Scientifici Maugeri

LA MIA ESPERIENZA

Venerdì 21 febbraio 2020 sarà sicuramente una data che ricorderò più di altre; non tanto perché festeggiavo il mio 64esimo compleanno assieme ai miei collaboratori e infermieri, quanto perché si registravano nel lodigiano i primi casi di quella che nel giro di poche settimane si sarebbe rilevata una pandemia dalle ripercussioni sanitarie, socio-politiche ed economiche considerevoli.



In un primo momento, come molti altri miei colleghi e direttori di U.O., cercavo di sdrammatizzare gli eventi rassicurando pazienti e personale medico e para-medico, nonostante la tempesta mediatica e le continue informazioni fuorvianti. Tuttavia la rapidità dei contagi e l'elevata mortalità registrata nel nostro Paese nelle prime settimane mi ha spinto ad adottare le prime precauzioni per contenere l'epidemia nella mia Unità Operativa, soprattutto tra i Pazienti dializzati, particolarmente fragili ed immunodepressi, ma soprattutto legati ad una terapia salvavita trisettimanale, non procrastinabile e non passibile di alcuna forma di "quarantena". Per tale motivo, in attesa di indicazioni specifiche da parte delle Autorità Sanitarie e dalla Società Italiana di Nefrologia, da lunedì 24 febbraio tutti i Pazienti emodializzati nonché il personale medico, infermieristico ed ausiliario, iniziavano ad utilizzare la mascherina chirurgica durante la permanenza in Clinica. Si trattava di una semplice misura di buon senso, ma che in quella fase avrebbe probabilmente fatto la differenza.

Intanto nel giro di pochi giorni per le misure di lock-down volte al contenimento dei contagi la routine ospedaliera e universitaria è stata completamente stravolta. L'attività ambulatoriale ordinaria veniva

temporaneamente sospesa, mantenendo gli accessi alla Clinica non procrastinabili, come i pazienti in dialisi e quelli con patologie renali acute. Anche in Maugeri si creava la necessità di gestire i Pazienti affetti da COVID-19, sempre più numerosi. Nonostante le cure prestate con dedizione e tenacia, che hanno richiesto un considerevole impegno e sacrificio di tutto il personale, con turni dialisi COVID-19 nel periodo notturno, abbiamo registrato una elevata mortalità tra i nostri Pazienti emodializzati, pari a circa il 17% del totale della nostra popolazione, ma che raggiunge il 50% se si considerano i casi positivi. Numeri spaventosi ma determinati dall'età avanzata e dalle pluri-comorbidità in particolare cardiovascolari della popolazione in emodialisi.

Anche la mia attività di docente è stata radicalmente modificata. Questo è probabilmente l'aspetto che più ha condizionato il mio modo di lavorare, venendo all'improvviso meno il contatto umano con gli studenti sia per le attività formative teoriche che pratiche, nonché in occasione di valutazione, sia per gli esami di profitto che per le sedute di laurea. Tuttora ho continuo scambio di mail con gli studenti del corso di Nefrologia che, devo dire, si sono dimostrati particolarmente motivati e solleciti nelle risposte a tutti i casi clinici formativi che ho sottoposto loro. Questo mi ha tenuto impegnato anche durante la mia quarantena "forzata" in quanto, mio malgrado, sono risultato anch'io positivo ad un tampone naso-faringeo per ricerca del SARS-CoV-2 effettuato per screening del personale della Clinica pur in totale assenza di sintomatologia.

Ed ora ci ritroviamo a convivere con questa realtà, con un po' di paura per le progressive riaperture ma soprattutto con tanto ottimismo ed un forte desiderio di ritorno alle normali attività, con la volontà di dare il massimo e la speranza che con il contributo di tutti si possa superare questa fase per aprirne una nuova, magari anche migliore.

IL CONTRIBUTO DELL'OSTETRICIA E DELLA GINECOLOGIA

Prof. Arsenio Spinillo

Sezione di Ostetricia e Ginecologia - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche – Università degli Studi di Pavia, e UO Ostetricia e Ginecologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Il 22 febbraio è considerato l'inizio della diffusione in regione Lombardia del virus Covid-19.

La sezione di Ostetricia e Ginecologia del Dipartimento di Scienze clinico-chirurgiche diagnostiche e pediatriche della Università di Pavia IRCCS Policlinico San Matteo è stata identificata da Regione Lombardia come centro HUB di riferimento per la provincia di Pavia, Crema e Lodi (prima “zona rossa” comprendente Codogno) per accogliere le gravide Covid positive, o sospette.



Da quella data, ancora in assenza di indicazioni ufficiali, ma memori della progressa epidemia SARS del 2004, presso il PS della Clinica Ostetrico-Ginecologico è stata adottato l'uso dei DPI individuali per il personale medico ed ostetrico in servizio e sono stati identificati dei locali da riservare all'accoglienza delle pazienti sospette e definiti dei precisi percorsi assistenziali materni-neonatali in accordo con Patologi Neonatali. Contemporaneamente, sono stati strutturati anche percorsi di triage per regolamentare gli accessi ambulatoriali in quanto l'attività di assistenza alle donne gravide e alle pazienti oncologiche è sempre stata mantenuta come pure l'esecuzione delle prestazioni urgenti e di screening. Le misure che si sono dimostrate efficaci nel contenimento della diffusione del virus all'interno del reparto sono state sicuramente l'utilizzo corretto dei DPI e il rispetto del distanziamento che ha comportato un accesso rigorosamente regolamentato.

Sabato 29 febbraio è stata ricoverata la prima paziente gravida a 20 settimane che presentava febbre, dispnea e tosse, nella quale la radiografia polmonare evidenziava una polmonite interstiziale suggestiva per infezione da coronavirus, diagnosi confermata dal tampone naso-faringeo.

Nel periodo della pandemia sono state prese in carico 20 donne Covid + che sono state seguite da un'equipe multidisciplinare composta oltre che dal ginecologo e dal neonatologo anche da un anestesista e un infettivologo. La sezione di Ostetricia e Ginecologia ha partecipato alla stesura delle linee guida regionali per il trattamento del Covid-19 in gravidanza e sta partecipando a diversi protocolli di studio Regionali e Nazionali volti a valutare le modalità di trasmissione verticale dell'infezione in gravidanza e la risposta immunitaria e anticorpale.

Presso il Policlinico San Matteo, ad oggi, hanno partorito 12 donne Covid + (3.53% dei parti) e altre 8 sono ancora in gravidanza e seguite presso l'ambulatorio della gravidanza a rischio per monitorare il benessere materno fetale. La positività al virus è stata documentata dal tampone naso-faringeo che dall'inizio di marzo viene effettuato a tutte le donne che accedono in PS Ostetrico direttamente o trasferite dai centri Spoke o che devono essere ricoverate.

Nel mese di marzo, sono state ricoverate donne con una maggior sintomatologia respiratoria e quadri di polmonite da medi a severi che hanno anche richiesto un supporto respiratorio che è stato possibile comunque effettuare nel reparto di ostetricia grazie alla collaborazione con i rianimatori e alla presenza di personale ostetrico dedicato. Successivamente sono state ricoverate gravide che hanno presentato quadri clinici meno impegnativi da un punto di vista respiratorio e che sono state caratterizzate da una prevalente sintomatologia gastro-intestinale con significativo rialzo degli indici di funzionalità epatica. In tutte le pazienti, in accordo con la letteratura, il monitoraggio degli esami ematochimici ha evidenziato un'alterazione dei parametri infiammatori quali PCR, ferritina e interleuchina 6 e coagulativi con aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione e trombocitopenia. Questa attivazione citochinica e il conseguente stato iperinflammatorio determinano conseguenze locali e sistemiche e rappresentano un fattore prognostico negativo dell'infezione producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare).

Alle gravide positive ricoverate sono stati dedicati percorsi preferenziali e sono state supportate durante il travaglio da un'ostetrica dedicata con un rapporto one to one per sopperire l'assenza del partner per ovvi motivi di isolamento. L'indicazione ad un parto cesareo è stata data sempre su indicazione materno-fetale (alterazione del benessere fetale in travaglio -1 caso- pregresso taglio cesareo-1 caso- indicazione materna -1 caso) ad eccezione di un'unica paziente, gravida a 33 settimane, per la quale il taglio cesareo è stato concordato con i rianimatori per la compromessa situazione polmonare ed in questo caso il neonato pretermine è stato isolato in patologia neonatale. In tutti gli altri casi, è stato possibile effettuare il rooming in e il sostegno dell'allattamento adottando opportune misure di sicurezza. Tutte le gestanti sono state dimesse al domicilio alla negativizzazione di 2 tamponi naso-faringei e anche tutti i neonati sono stati dimessi negativi. Le strategie terapeutiche utilizzate nel post parto sono state diversificate in base al quadro clinico-sintomatologico: due puerpere sono state inserite nei protocolli di studio che hanno utilizzato l'antivirale (remdesivir) e in due gravide, con un quadro di polmonite virale medio-grave, è stato utilizzato il cortisone ev a dosi scalari con repentino miglioramento di quadri polmonare valutato mediante esame ecografico. Di base, a tutte le pazienti è stata somministrata al momento della diagnosi l'associazione azitromicina, idrossiclorochina ed eparina a basso peso molecolare.

L'utilizzo dell'ecografia polmonare è stata possibile grazie alla presenza di un operatore accreditato che ha formato alcuni medici e specializzandi del reparto di ostetricia seguendo i criteri del progetto GERICO (Gruppo Esteso Ricerca COronavirus) del Policlinico San Matteo. Questo ha permesso di documentare e monitorare nel tempo l'evoluzione dei quadri polmonari delle gravide con polmonite virale, con un follow-up tutt'ora in corso, senza dover utilizzare tecniche di imaging radiologico per i controlli.

Bibliografia:

1. Ferrazzi EM, Frigerio L, Cetin I, Spinillo A et al. COVID-19 Obstetrics Task Force, Lombardy, Italy: Executive management summary and short report of outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(3):377-378. doi:10.1002/ijgo.13162
2. Savasi VM, Parisi F, Patanè L, Spinillo A et al. Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Obstet Gynecol.* 2020;10.1097/AOG.0000000000003979. doi:10.1097/AOG.0000000000003979
3. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, Spinillo A et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *BJOG.* 2020;10.1111/1471-0528.16278. doi:10.1111/1471-0528.16278

IL CONTRIBUTO DELL'ODONTOIATRIA

Prof. Ruggero Rodriguez Y Baena

Unità di Odontoiatria - Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche – Università degli Studi di Pavia

La diffusione dell'infezione da COVID-19 ha creato enormi problemi in campo odontoiatrico in quanto gli operatori sanitari di questo settore (Odontoiatri e Igienisti orali oltre alle ASO – Assistenti di Studio Odontoiatrico) sono probabilmente i più esposti al contagio a causa di:

- 1- Utilizzo di strumenti rotanti con raffreddamento ad acqua che crea un aerosol che si diffonde, tenendo come centro il cavo orale del paziente, per un raggio di oltre 1,5 m. aggiungendosi al rischio del droplet;
- 2- Utilizzo di strumentario ad ultrasuoni, anch'essi raffreddati ad acqua e con lo stesso problema;
- 3- Strumenti di air polishing, che spruzzano sotto pressione, polvere di bicarbonato di sodio micronizzato o polvere di glicina mescolati ad acqua;
- 4- Vicinanza del viso dell'operatore al viso del paziente con distanza di lavoro variabile da 20 a 40 cm circa.

Questi operatori sanitari sono abituati ad utilizzo di DPI sia durante le normali pratiche odontoiatriche sia, con ancora maggiore attenzione, durante gli interventi di chirurgia orale. Infatti, a partire dal Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria e Corso di Laurea in Igiene Dentale, molto tempo viene dedicato alla prevenzione delle infezioni crociate nello studio odontoiatrico e dell'operatore.



Dal momento del lockdown (9 marzo 2020) il Poliambulatorio Monospecialistico di Odontoiatria dell'Università di Pavia si è adeguato ai consigli per la prevenzione del COVID-19 riducendo allo stretto necessario gli interventi su pazienti.

Personalmente ho volontariamente dato la mia disponibilità (numero di cellulare privato pubblicato sul sito del Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche dell'università di Pavia e fornito anche ai pazienti) ad essere presente giornalmente, dal lunedì al venerdì, per poter assistere pazienti con urgenze odontoiatriche.

Il protocollo adottato è stato:

- 1- Triage telefonico per valutare il reale stato di “urgenza”
- 2- Eventuale ipotesi diagnostica a distanza e instaurazione di terapia, se possibile, per risolvere la situazione
- 3- Invito a presentarsi presso la nostra struttura per urgenze non procrastinabili e non risolvibili a distanza (orari da lunedì a venerdì dalle ore 9.00 alle 13.00 previo appuntamento) provvedendo ad interrogare il paziente sul suo stato di salute generale in riferimento all'emergenza COVID-19
- 4- Ricevimento del paziente, al massimo con 1 solo accompagnatore, muniti di mascherina e guanti e misura della temperatura con termometro a infrarossi e distanziamento di almeno 2 metri tra un paziente e l'altro in sala di attesa
- 5- Operatore dotato di camice idrorepellente, guanti in lattice, mascherina FFP2, visiera completa, cuffia copricapo
- 6- Superfici ricoperte da pellicola monouso
- 7- Risciacquo della bocca del paziente con collutorio disinfettante
- 8- Esecuzione dell'intervento, se possibile, senza utilizzo di strumenti rotanti o a ultrasuoni ad evitare produzione di aerosol
- 9- Dimissione del paziente, aereazione dei locali, disinfezione di superfici con soluzioni di ipoclorito di sodio 0,1%, disinfezione e sterilizzazione dello strumentario utilizzato

Sono stati effettuati circa 40 interventi urgenti senza problemi.

Dopo la comunicazione dei suggerimenti proposti dal tavolo tecnico ANDI, CAO, AIO (Società scientifiche), sebbene non ancora validate dal Ministero ma accettate come valide, è stata decisa la riapertura dell'attività clinica a partire dal 19/05/2020 solo su appuntamento con rigoroso rispetto dei protocolli stabiliti e conseguente, ma necessaria, dilatazione dei tempi di trattamento e disinfezione.

IL CONTRIBUTO DELLA MEDICINA LEGALE

Prof. Antonio Osculati

Unità di Medicina Legale e Scienze Forensi - Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense –
Università degli Studi di Pavia, e U.O. Ospedaliera di Medicina Legale, Fondazione IRCCS Mondino

Lo stato emergenziale relativo al COVID-19 (che ormai si è trasformato in una quotidianità sempre più complicata da gestire dal punto logistico e sanitario) ha avuto un impatto fortissimo sulla disciplina medico legale sotto tre profili, quello didattico, quello dell'esecuzioni degli esami autoptici e quello della ricerca.

Cercando di procedere con ordine, dal punto di vista didattico si è dimostrato come nonostante gli sforzi di tutti, dal rettore al preside, ai docenti tutti, la situazione ha trovato un sistema didattico profondamente inadeguato a svolgere un'attività decorosa per gli studenti.

Il mio parere è che da questa vicenda si debba trarre il suggerimento di selezionare alcune aule con strumenti idonei di hardware e software uniformi e gestiti in modo omogeneo dall'ateneo, in modo che i docenti debbano adottare strategie individuali differenziate idonee ed efficaci. Rimane la enorme perplessità degli esami da remoto che non garantiscono perequazione con chi li ha condotti *de visu*.

L'argomento deve anche risolversi una volta per tutti per studenti che hanno seri problemi di mobilità.

La principale attività della medicina legale è l'esecuzione di esami autoptici sia nelle forme dell'autopsia giudiziaria, sia nelle forme del riscontro diagnostico. La nostra sala autoptica risale ad almeno 50 anni fa. All'ora poteva dirsi all'avanguardia. Ora non rispetta nessuna delle norme di sicurezza fisica e sanitaria. Spero, da questo punto di vista che la corrente esperienza possa sollecitare una revisione che preveda un locale per le autopsie degli infettivi, come da norma. Vale la pena di ricordare che ciò non potrà essere fatto senza una stretta collaborazione con il Prof Paulli che mi pare si trovi una situazione non dissimile dalla nostra. Non dimentichiamo che non esiste solo il COVID-



19 (di cui non mi risulta che si siano potute svolgere autopsie utilissime alla precisazione dei danni d'organo) ma decine di malattie infettive e diffuse che da anni ci troviamo a fronteggiare da decenni in una sala anatomica completamente fuori norma.

Ultimo, ma non per importanza, l'impossibilità di fare esami autoptici non consente di esaminare la morfologia degli organi interessati privando la ricerca clinica del supporto fondamentale della morfologia a microscopia luce e a elettroni, della immunisto chimica sui tessuti. Tutte cose fondamentali per una patologia di cui non esiste sostanzialmente cura

L'auspicio è che da questa tragica circostanza si possa trovare nuovo slancio per la ricerca, anche non clinica e un grande sforzo per migliorare la tipologia della didattica in termini logistici adeguati ai tempi moderni.

IL CONTRIBUTO DELLA BIOCHIMICA

Prof. Vittorio Bellotti, Prof.ssa Antonella Forlino, Prof. Antonio Rossi, Prof.ssa Maurizia Valli

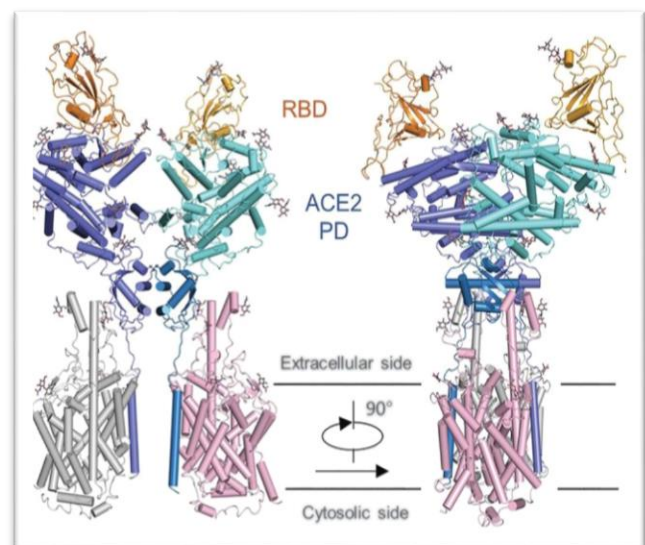
Unità di Biochimica - Dipartimento di Medicina Molecolare – Università degli Studi di Pavia

Vari aspetti cruciali e di rilevanza medica della biologia del Covid-19 sono oggetto di studi biochimici: dai meccanismi di replicazione del RNA virale, all'espressione di molecole virali capaci di indurre nell'uomo una potente azione infiammatoria fino alla modalità d'interazione tra la parete virale e le membrane cellulari umane che guidano l'infezione. In queste brevi note segnaliamo alcuni aspetti biochimici fondamentali sull'interazione tra il virus e le cellule umane.



Queste conoscenze ci permettono di spiegare l'elevata contagiosità e individuare potenziali bersagli molecolari per lo sviluppo di vaccini e inibitori specifici di molecole accessorie necessarie a un'efficace penetrazione cellulare del virus.

Le caratteristiche del legame alle cellule. La struttura tridimensionale del complesso tra il recettore ACE 2 e il *receptor binding domain* del virus (RBD) e' stata determinata mediante CryoEM (Yan et al 2020) rivelando così quali sono gli aminoacidi fondamentali per costruire un legame ad elevata affinità tra il virus e le cellule. Alcune variazioni aminoacidiche presenti nel RBD di Covid-19 giustificano la maggiore affinità per il recettore AC2 di questo Coronavirus rispetto al suo omologo responsabile dell'epidemia di SARS nel 2002. Questa elevatissima affinità del virus



Renhong Yan et al. Science

misurata con vari tipi di metodologie incluse la risonanza plasmonica di superficie (SPR) può concorrere all'elevata contagiosità del virus.

Il ruolo delle proteasi nella penetrazione del virus. Il forte legame tra le proteine di superficie del virus e il recettore Ace2 non è di per sé sufficiente ad attivare la fusione di membrana e la penetrazione del virus nelle cellule umane. E' stato dimostrato che le proteine S di superficie (spike proteins) devono subire un taglio proteolitico per poter attivare la fusione cellulare. Alcune proteasi ubiquitariamente presenti sulla membrana delle cellule umane possono svolgere questo ruolo di *innesco* del processo di fusione. Hoffman e collaboratori (Hoffmann et al 2020) hanno scoperto che la proteasi di membrana TMPRSS2 svolge questo ruolo in modo estremamente efficace e la sua inibizione, protegge in un modello cellulare *in vitro*, la penetrazione di Covid-19 all'interno delle cellule. E' anche di grande interesse che inibitori di queste proteasi blocchino l'ingresso virale nelle cellule e che anche anticorpi presenti nel siero di pazienti guariti dall'infezione di coronavirus responsabile di SARS possano, legando il sito di taglio presente sulle proteine Spike, neutralizzare l'ingresso del virus nelle cellule.

Conclusione: Stanno emergendo le basi molecolari della dinamica d'interazione tra le cellule umane e il Covid-19. Questi dati saranno fondamentali nella fase di medicina traslazionale in cui tutti fortemente speriamo per lo sviluppo di una terapia mirata ed efficace.

Bibliografia:

1. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4.

IL CONTRIBUTO DELLA BIOCHIMICA CLINICA

Prof. Giovanni Palladini

Unità di Biochimica Clinica - Dipartimento di Medicina Molecolare – Università degli Studi di Pavia, e
Laboratorio Biochimica - Biotecnologie e Diagnostica avanzata, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

La diagnostica di laboratorio riveste un ruolo che si estende oltre la diagnosi eziologica e la sorveglianza epidemiologica della sindrome Covid-19^{1,2}. Attraverso la valutazione di parametri ematochimici e dei marcatori di danno d'organo, la Biochimica Clinica sta, infatti, contribuendo a far luce sulle alterazioni fisiopatologiche



associate all'infezione da SARS-CoV-2 e allo sviluppo di modelli di stratificazione del rischio.

Nella prospettiva di combattere la presente e possibili future pandemie, la medicina di laboratorio è necessaria per valutare la gravità del quadro, definire la prognosi, monitorare l'andamento della malattia, guidare le scelte terapeutiche e valutarne l'efficacia.

Alterazioni dei test di laboratorio in corso di infezione da SARS-CoV-2 e stratificazione del rischio.³

L'infezione da SARS-CoV-2 è una zoonosi respiratoria e sistemica, che si riflette nella comparsa di frequenti anomalie nei test di laboratorio. La valutazione, attraverso studi clinici, della natura e della distribuzione di tali alterazioni a livello della popolazione colpita sta consentendo di definire con maggior precisione l'evolvere del quadro clinico e del danno multiorgano.

Grazie all'evidenza accumulata durante la pandemia in corso, sono stati identificati biomarcatori che potrebbero contribuire alla creazione di modelli di stratificazione del rischio, predittivi di progressione verso forme severe e fatali. In particolare, gli indici di flogosi e di danno cardiaco e muscolare sono risultati significativamente più elevati nei pazienti con forme severe e fatali, in

associazione ad alterazioni della funzione epatica e renale e della coagulazione. Particolare interesse potrebbero rivestire i marcatori di danno polmonare epiteliale e interstiziale, come predittori del decorso della malattia e del danno a lungo termine. Un aspetto particolare concerne la procalcitonina ed i test della coagulazione. Per quanto riguarda la prima, l'aumento progressivo indica una prognosi peggiore, probabilmente in relazione al verificarsi di sovrainfezioni batteriche. In riferimento ai test di coagulazione, l'evidenza che i criteri diagnostici di laboratorio per la diagnosi di coagulazione intravascolare disseminata siano presenti in circa il 75% dei casi con evoluzione fatale suggerisce l'importanza di valutare questi parametri nel monitoraggio di routine dei pazienti Covid-19. Disporre di modelli predittivi robusti è fondamentale per ottimizzare e razionalizzare la gestione clinica a livello individuale e di comunità.

Bibliografia:

1. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. Lippi G, Plebani M. Clin Chem Lab Med. 2020 [Epub ahead of print]
2. Sharfstein JM, Becker SJ, Mello MM. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus. JAMA. 2020 [Epub ahead of print]
3. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection Clin Chem Lab Med. 2020 [Epub ahead of print]

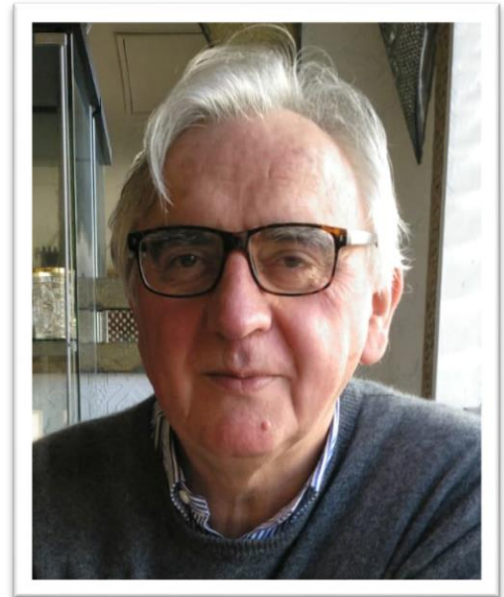
IL CONTRIBUTO DELLA PATOLOGIA GENERALE/IMMUNOLOGIA

Prof. Ermanno Gherardi, Prof.ssa Lucia Anna Stivala, Prof. Roberto Pizzala, Dott.ssa Claudia Scotti, Prof.ssa Virginie Sottile, Dott. Marco Gaetano Lolicato

Unità di Immunologia e Patologia Generale - Dipartimento di Medicina Molecolare – Università degli Studi di Pavia

Dalla Patogenesi alla Terapia

I ricercatori dell'area "Immunologia e Patologia Generale" del Dipartimento di Medicina Molecolare, assieme a due nuovi gruppi di ricerca che operano nella stessa unità, hanno attivato una serie di nuovi progetti di ricerca in risposta all'emergenza medica posta dalla pandemia COVID-19. Alcuni progetti di ricerca di base hanno l'obiettivo di capire i meccanismi di danno cellulare e tissutale, altri hanno obiettivi diagnostici e terapeutici.



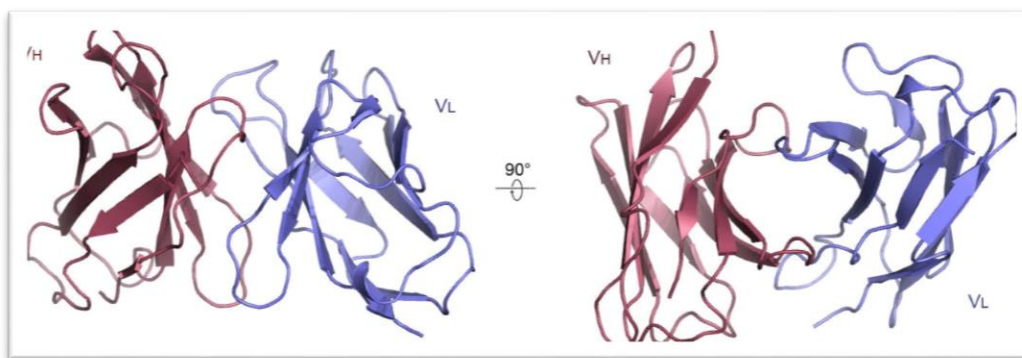
Patogenesi. Canali ionici. I canali ionici virali hanno un ruolo determinante nelle infezioni virali ed è stato dimostrato che essi svolgano un ruolo anche nell'infezione da virus SARS CoV-2. Uno dei gruppi di ricerca dell'unità ha intrapreso nuovi studi di carattere fisico chimico per determinare la struttura e l'eventuale ruolo di questi canali nella patogenesi della patologia Covid-19.

Sviluppi futuri includono lo screening di molecole già approvate.

Modelli cellulari. L'infiammazione acuta polmonare, seguita da coagulazione disseminata del microcircolo polmonare è l'elemento chiave della letalità del virus SARS CoV-2. Ricercatori dell'unità utilizzano mono-culture di macrofagi e linfociti umani o co-culture delle stesse con cellule epiteliali e fibroblasti umani dopo stimolazione con proteine virali per valutare la produzione di citochine (IL-6), chemochine e specie radicaliche dell'ossigeno e dell'azoto.

Diagnosi. *Polimorfismi genici*. I dati clinici raccolti negli ultimi mesi indicano una estrema variabilità nell'evoluzione clinica dell'infezione da SARS CoV-2 ma le ragioni di questa variabilità non sono note. Ricercatori dell'unità hanno si prefiggono di stabilire se polimorfismi genici in alcune classi di recettori per l'antigene causano diverse evoluzioni della patologia.

Point of Care Testing. Membri dell'unità sono membri attivi di CO-IVD, un consorzio Europeo che comprende 7 industrie e 8 laboratori accademici, con l'obiettivo di sviluppare nuove tecnologie diagnostiche applicabili su larga scala che vanno da saggi di rilevamento dell'antigene a flusso laterale monouso a dispositivi diagnostici molecolari multiplex (MDx).



Terapie. *Anticorpi e piccole molecole*. Ricercatori dell'unità hanno creato COVID-TREAT, un nuovo consorzio Europeo che ha l'obiettivo di sviluppare anticorpi e piccole molecole progettate su bersagli virali e proteine umane che sono essenziali per la sopravvivenza virale, dall'altro. COVID-TREAT comprende enti pubblici e privati di sei paesi dell'Unione Europea. Gli obiettivi di COVID-TREAT sono a medio termine e comprendono test *in vitro*, studi preclinici e un piano di sperimentazione clinica da organizzare assieme ad EMA ed ECRIN.

Fattori di crescita. La patologia polmonare di Covid-19 suggerisce possibili evoluzioni verso quadri di infiammazione cronica e/fibrosi. Membri dell'unità si prefiggono di studiare su cellule epiteliali polmonari umane, la capacità di fattori di crescita epiteliali di contrastare il danno cellulare acuto ed interferire con processi in grado di innescare danni di tipo cronico.

Epidemiologia. Ricercatori dell'unità stanno studiando la prevalenza di soggetti colpiti da Covid-19 nella popolazione dei pazienti con sindrome di Menière, in cui si ha interessamento patologico del sistema immunitario, al fine di evidenziare possibili fattori di rischio o protezione in questa popolazione. Lo studio, di tipo multicentrico, coinvolgerà soggetti da due paesi (Italia e Spagna) ad alto tasso di infezione da Covid-19.

IL CONTRIBUTO DELLA BIostatISTICA ED EPIDEMIOLOGIA CLINICA

Prof.ssa Cristina Montomoli

Unità di Biostatistica ed Epidemiologia Clinica - Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense –
Università degli Studi di Pavia



La statistica medica ha un ruolo essenziale nella gestione e nell'elaborazione dei dati per produrre quelle evidenze necessarie agli stakeholder a prendere decisioni, non solo in un periodo di normalità, ma anche in uno scenario straordinario come quello che stiamo attualmente vivendo.

Grazie alla disponibilità dei dati è possibile monitorare l'andamento del fenomeno epidemiologico in atto. La potenzialità dei *real world data* permette di trarre, condividere e ampliare le evidenze epidemiologiche-sanitarie in modo da fornire risultati accurati che orientino le risposte nell'ambito della sanità pubblica per prevenire, il più possibile, la diffusione della malattia e garantire che tutte le risorse, compreso personale e strutture sanitarie, siano sufficienti e accessibili per la presa in carico dell'intera popolazione.

Nell'ambito della ricerca CoViD-19, l'Unità di Biostatistica e Epidemiologia Clinica dell'Università di Pavia è stata fin da subito impegnata in prima linea: dall'utilizzo di modelli atti ad esplorare la diffusione, descrivere il trend e valutare la previsione della possibile evoluzione del fenomeno del

contagio, alla messa a punto di studi di popolazione per lo studio dei determinanti di salute sia nella popolazione generale che in quella sanitaria.

Modelli di diffusione. Utilizzando i dati messi a disposizione dagli organi ufficiali (protezione civile e ISS) è stato possibile implementare un modello di previsione dell'andamento del CoViD-19 per la regione Sardegna. I risultati ottenuti da questo studio (1) hanno permesso di stimare l'andamento del fenomeno tenendo conto sia dei dati disponibili, sia dei fattori comportamentali dovuti alle misure restrittive dei decreti governativi. Un secondo studio (2) ha fornito un punto di vista sulla forza e sui limiti dei modelli di previsione della diffusione della malattia, focalizzando l'attenzione su una misura epidemiologica (il rapporto standardizzato di mortalità) che può rappresentare un valido indicatore per stimare la presenza di casi in aree in cui la malattia non è stata ancora notificata.

Studi di popolazione. I componenti dell'Ateneo pavese sono stati invitati a compilare un questionario sugli stili di vita adottati durante il lock-down per comprendere se e quanto le misure restrittive e di isolamento emanate dal Governo per contrastare e contenere la diffusione del virus COVID-19 impattino sulle abitudini dei cittadini. Conoscere i comportamenti di questo periodo, confrontandoli con il periodo precedente sarà utile per rilevare situazioni problematiche e pianificare interventi mirati di promozione della salute.

Una seconda indagine è stata messa a punto per valutare l'impatto della pandemia sullo stress psico-fisico dei lavoratori sanitari impegnati nella gestione degli interventi di assistenza e cura nell'ambito dell'attuale emergenza.

Bibliografia:

1. Puci MV, Loi F, Ferraro OE, Cappai S, Rolesu S, Montomoli C. COVID-19 trend estimation in the elderly Italian region of Sardinia. *Front Public Heal* 2020; 8: 153.
2. Ferraro OE, Puci MV, Montomoli C, Rolesu S, Cappai S, Loi F. Official data and analytical forecasts: differences and similarities among Covid-19 confirmed cases and deaths. *Frontiers in Medicine, section Infectious Diseases – Surveillance, Prevention and Treatment*. Accepted for publication, 2020.

IL CONTRIBUTO DELL'ANATOMIA UMANA

Prof. Piero Micheletti

Unità di Anatomia Umana Normale - Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense – Università degli Studi di Pavia

La Facoltà di Medicina e Chirurgia ha avviato una riflessione relativa alla condivisione di soluzioni finalizzate ad affrontare la situazione emergenziale che ha notevolmente impattato sull'erogazione della didattica nonché sulle modalità di svolgimento degli esami di profitto e di laurea.

All'iniziale e comprensibile disorientamento, molti di noi hanno ritenuto dover assicurare la massima disponibilità, ognuno con le proprie capacità e competenze, per offrire a tutti i colleghi il pieno supporto per le attività formative che non potevano e non dovevano

subire ritardi. La complessità e la numerosità dei nostri Corsi di Studio ci hanno spinto a mettere in campo tutti i mezzi a nostra disposizione, in particolare quelli tecnologici, per restare costantemente in contatto con i nostri studenti.

Non possono essere ignorate molte difficoltà derivanti da strumenti di Ateneo pensati in altri tempi, poco flessibili e privi di caratteristiche essenziali per circostanze come queste, unitamente a carenze a livello nazionale nelle infrastrutture a larga banda. Malgrado le difficoltà, si sono ricercate e valutate le migliori soluzioni per offrire risposte rapide, efficaci, efficienti e di facile utilizzo.

La disponibilità di attrezzature presenti nelle Aule Informatizzate della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Via Forlanini ha facilitato il compito. Le aule sono state immediatamente riconfigurate, con postazioni adeguate, per lo svolgimento contemporaneo di lezioni, esami di profitto e di laurea con la massima efficacia e comfort possibile. La struttura, isolata da altri edifici e caratterizzata da accesso separato, permette una gestione in autonomia garantendo tutte le norme sanitarie prescritte.



Le attività sono state concordate e calendarizzate d'intesa con i singoli docenti mettendo a disposizione le piattaforme maggiormente utilizzate dedicate al meeting, come Skype, Zoom, Meet, Jitsi Meet e a breve GotoMeeting, tenendo in considerazione le specifiche esigenze rappresentate dal docente. Questo ha reso possibile una ampia gamma di interventi didattici quali lezioni, esami orali e scritti e esami di laurea.

L'iniziativa ha consentito la sperimentazione di differenti esperienze didattiche, e nel complesso tali attività, hanno avuto luogo con una soddisfazione reciproca, a volte inaspettata, generando e scoprendo nuove opportunità e coinvolgendo un sempre maggior numero di colleghi.

Il bilancio, seppur provvisorio, tenendo conto dell'eccezionalità dell'evento e delle difficoltà, non sempre pienamente comprensibili, è superiore alle aspettative. L'esperienza sinora svolta ha attivato schemi e modalità non convenzionali per il nostro ambiente che, tuttavia, evidenziano una interessante opportunità, non intesa come sostituzione della presenza, ritenuta imprescindibile, ma come soluzione di integrazione e di alleggerimento per i temi di maggior impegno. Molte attività ad impatto intermedio si prestano ad essere esposte e sviluppate con efficacia attraverso la realizzazione di sistemi modulari specifici per il corso e somministrabili in remoto, consentendo di dedicare maggior tempo a tutte quelle competenze troppo spesso strozzate e compresse da obblighi ordinamentali, ancor più evidenti negli aspetti di carattere professionalizzante.

IL CONTRIBUTO DELLE SCIENZE FILOSOFICHE

Prof. Sergio Filippo Magni, Prof. Luca Vanzago, Prof.ssa Silvana Borutti

Unità di Filosofia - Dipartimento di Studi Umanistici – Università degli Studi di Pavia

Sergio Filippo Magni, Bioetica

Il limite naturale

La situazione è di emergenza. Un'epidemia virale localizzata in una parte del pianeta si è trasformata in poche settimane in una pandemia globale. Le consuetudini sociali, i modelli di vita, gli assetti economici, i tempi stessi dell'esistenza, sono stati improvvisamente messi in discussione e sospesi.



A livello di vita pubblica, il potere statale, rappresentato su scala mondiale da governi variegati quanto a rappresentanza democratica, e la politica che ne è la leva, sono stati chiamati a scelte con ricadute immediate sulla vita di milioni di persone. Prendere con rapidità una scelta di contrasto al contagio ha significato salvare la vita di decine di migliaia di cittadini, rimandarla ha significato assumersi la responsabilità di decine di migliaia di morti che si sarebbero potuti evitare. A livello di vita privata, certezze consolidate sono state infrante nel giro di pochi giorni, piani di vita ritenuti sicuri si sono rivelati fragili, tutti ci siamo scoperti in pericolo a causa della propria fragilità e pericolosi a causa della fragilità degli altri. Ognuno ha rischiato di essere un inconsapevole tramite di malattia, sofferenza e morte.

Le ripercussioni di questa situazione sul pensiero filosofico sono state varie e disordinate; era prevedibile, ma col tempo si fisseranno attorno ad alcuni nodi più solidi. La filosofia, nelle varie branche che la costituiscono, ha visto direttamente messi alla prova alcuni dei suoi contenuti. Nel campo della filosofia pratica: l'etica medica ha vacillato nel dilemma lacerante per ogni operatore sanitario di non poter assicurare cure vitali a quanti le necessitavano; la bioetica pubblica ha visto il

limite dei modelli di distribuzione delle risorse ispirati a equità ed efficienza (la terapia intensiva essendo una risorsa scarsa per ogni sistema sanitario e la discriminazione verso gli anziani – l'ageismo – la via più facile e immediata); l'etica filosofica ha constatato con drammaticità l'impossibilità di staccare la valutazione delle azioni dalle conseguenze prodotte, dal freddo calcolo costi-benefici; la filosofia politica si è trovata di fronte al conflitto tra la tutela della salute e quella di fondamentali libertà personali ed economiche, talvolta (come in Italia) in un quadro di salda tenuta democratica, altre volte (anche in Europa) come pretesto per scelte antidemocratiche. Riflessioni filosofiche apocalittiche e di corto respiro, si sono intrecciate con riflessioni più misurate e durature (si vedano gli interventi di Borutti e Vanzago).

Drammaticamente, l'essere umano ha riscoperto il senso del limite naturale, dal quale secoli di progressi scientifici e tecnologici non sono stati in grado di emanciparlo. Ha riscoperto come verità incontestabile ciò che la filosofia ha spesso messo in evidenza: che il condizionamento sociale e culturale non è in grado di eliminare quello biologico, che la cultura non elimina la natura, ma si intreccia con essa, inestricabilmente. Che le spirali di questo intreccio sono talvolta benefiche, ma talvolta anche malefiche, come in questo caso: un virus di origine animale, dopo avere fatto il salto di specie, si è sparsa in tutto il mondo sfruttando la globalizzazione economica come canale di diffusione. Un virus di poche cellule ha mostrato che la fragilità è il tratto costitutivo dell'essere umano, come di ogni altro essere vivente; che la dipendenza dalla società non elimina quella dalla natura.

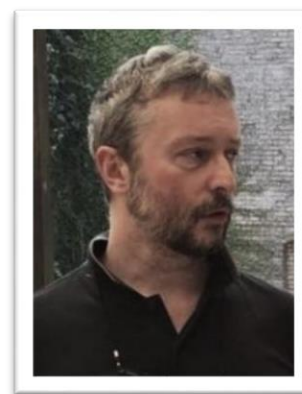
Ma la situazione di emergenza ha messo in luce anche altre cose: che anche nelle liberal-democrazie occidentali, alcune libertà civili possono essere temporaneamente sospese per salvaguardare altri beni sociali; che certe scelte politiche possono influenzare le risposte che si danno ai limiti naturali di ogni essere umano; che l'organizzazione pubblica della sanità si è dimostrata, a livello globale, quella più in grado di coordinare una risposta efficace alla pandemia; a gestire situazioni di emergenza in cui la forma di merce e la salute si divaricano irrimediabilmente, e l'ideologia dell'eccellenza delle prestazioni finisce per rivelarsi mera propaganda politica.

Analogamente, la situazione di emergenza ha messo in luce che solo il progresso scientifico e tecnologico può guidare la risposta a quei limiti naturali; che solo attraverso la conoscenza dei meccanismi molecolari di funzionamento del virus e di diffusione del contagio si possono sviluppare cure e vaccini. Dalla pandemia non si esce con meno cultura e conoscenza, ma con più cultura e maggiore conoscenza dei meccanismi della natura. Ai pericoli dell'atteggiamento prometeico dell'uomo non si risponde col ripristino di un ordine naturale preesistente, ma con la conoscenza dei modi e delle scelte che li possono produrre. La situazione di emergenza non richiede meno scienza, ma più scienza.

Luca Vanzago, Filosofia teoretica

Il dibattito sulla pandemia a partire dagli interventi di Giorgio Agamben

Giorgio Agamben è intervenuto una prima volta sul tema della pandemia il 26 febbraio 2020, con un testo dal titolo “L’invenzione di una epidemia”, ed è poi tornato sul tema varie volte: “Contagio” (11 marzo), “Chiarimenti” (17 marzo), “Riflessioni sulla peste” (27 marzo), “Distanziamento sociale” (6 aprile), “Una domanda” (14 aprile), “Fase 2” (20 aprile), “Nuove riflessioni” (22 aprile), “Sul vero e sul falso” (28 aprile), ultimo alla data in cui scrivo (9 maggio) ma probabilmente non ultimo.



Le tesi essenziali di tutti gli interventi consistono nella denuncia della deprivazione delle libertà individuali in nome di una presunta necessità a prevenire il contagio; il declassamento del contagio stesso a forma più o meno innocua di “influenza” (cfr. il primo intervento); l'utilizzo da parte del governo di informazioni false e tendenziose al fine di “diffondere un clima di panico, provocando un vero e proprio stato di eccezione, con gravi limitazioni dei movimenti e una sospensione del normale funzionamento delle condizioni di vita e di lavoro in intere regioni” (idem); la militarizzazione degli spazi pubblici; la sospensione di ogni manifestazione pubblica; la sospensione dei servizi educativi.

Agamben nota infine che vi è una sproporzione tra causa (epidemia, poi riconosciuta come pandemia) ed effetti (istituzione di uno stato di eccezione generalizzato e senza controlli) e che vi è la necessità di diffondere uno stato di panico generalizzato che permetta di ottenere gli effetti desiderati, una volta venuto meno (provvisoriamente?) il fattore scatenante utilizzato (ma da chi?) precedentemente, ossia il terrorismo. Ne consegue che “Così, in un perverso circolo vizioso, la limitazione della libertà imposta dai governi viene accettata in nome di un desiderio di sicurezza che è stato indotto dagli stessi governi che ora intervengono per soddisfarlo.”

Questa situazione viene quindi addebitata ai governi (come del resto – pare di poter dire – quella del terrorismo) che quindi poi ne beneficiano. Si tratta evidentemente di un complotto. Agamben è sicuro che il virus (qualunque sia la sua origine: egli non dice che potrebbe essere stato creato in laboratorio) sia funzionale a perpetuare e anzi accentuare uno stato di eccezione (categoria mutuata in modo più o meno ortodosso da Carl Schmitt) che conduce al controllo sociale e in particolare ad un coprifuoco permanente sia nei rapporti interpersonali sia intrapersonali, poiché il virus è dentro di noi e quindi ognuno deve innanzitutto premunirsi di fronte alla eventualità di ammalarsi. Di qui una intera metaforologia bellica che è propedeutica a un controllo futuro in grado di mutare radicalmente la vita sociale:

“Quello che preoccupa è non tanto o non solo il presente, ma il dopo. Così come le guerre hanno lasciato in eredità alla pace una serie di tecnologie nefaste, dai fili spinati alle centrali nucleari, così è molto probabile che si cercherà di continuare anche dopo l'emergenza sanitaria gli esperimenti che i governi non erano riusciti prima a realizzare: che si chiudano le università e le scuole e si facciano lezioni solo on line, che si smetta una buona volta di riunirsi e di parlare per ragioni politiche o culturali e ci si scambino soltanto messaggi digitali, che ovunque è possibile le macchine sostituiscano ogni contatto – ogni contagio – fra gli esseri umani” (Chiarimenti).

Come è potuto avvenire tutto questo, si chiede allora in “Una domanda”? La risposta è questa:

Questo è potuto avvenire – e qui si tocca la radice del fenomeno – perché abbiamo scisso l’unità della nostra esperienza vitale, che è sempre inseparabilmente insieme corporea e spirituale, in una entità puramente biologica da una parte e in una vita affettiva e culturale dall’altra.

Questa scissione è precisamente il punto focale su cui è importante interrogarsi, al di là delle intenzioni di Agamben stesso. Gli è infatti stato rimproverato di essere lui stesso ad accettare tale scissione e a starci dentro, in modo da poter poi, attraverso la derubricazione della pandemia a “influenza”, sostenere la perversità di utilizzare questo contagio a fini di allarme sociale per poter scatenare la repressione. Solo nel combinato disposto – si sarebbe detto una volta – di queste due tesi si può accettare la posizione di Agamben (che trova pochi sostenitori ma continua a sollecitare interventi, segno che non passa comunque inosservata, solleticando le paranoie di molti).

La questione che si pone è quindi se davvero viviamo in questa scissione tra nuda vita (o magari meglio mera vita, seguendo la versione corretta dell’espressione di Walter Benjamin) e “vita affettiva e culturale”. Ovvero si tratta di capire se gli interventi legislativi messi in atto – con modalità diverse – in tutti i paesi toccati dalla pandemia possano davvero essere considerati lesivi della vita sociale *in quanto* privilegiano la preservazione della mera vita, ossia lavorano sulla scissione stessa, accettandola e sfruttandola.

Il filosofo francese Jean-Luc Nancy ha risposto in modo garbatamente polemico al “vecchio amico” Giorgio (“Eccezione virale”, 27 febbraio), sostenendo che:

questa pandemia non può essere comparata a una normale influenza, di cui si possiedono vaccini;

la mortalità del corona virus è ben superiore;

i governi non si appropriano di questa pandemia come pretesto per instaurare continuamente stati di eccezione, perché l’eccezione è ormai diventata la norma “in un mondo in cui le interconnessioni tecniche di ogni specie (spostamenti, trasferimenti di ogni sorta, esposizioni o diffusioni di sostanze, ecc.) raggiungono un’intensità fin qui sconosciuta e che cresce di pari passo alla popolazione. Il moltiplicarsi di quest’ultima comporta anche nei paesi ricchi l’allungarsi della vita e l’aumento del numero di persone anziane e in generale di persone a rischio.”

Nancy raccomanda allora che “Non bisogna sbagliare il bersaglio: una civiltà intera è messa in questione, su questo non ci sono dubbi. Esiste una sorta di eccezione virale – biologica, informatica, culturale – che ci pandemizza. I governi non ne sono che dei tristi esecutori e prendersela con loro assomiglia più a una manovra diversiva che a una riflessione politica.”

Infine (*in cauda venenum*) sostiene che se avesse dato ascolto ad Agamben, che lo dissuadeva dal farsi trapiantare un cuore sano in sostituzione di quello malato, sarebbe presto morto. Come dire: la tecnologia non è solo mortifera.

Il 28 febbraio Roberto Esposito entra in campo con un intervento che tira un po' le orecchie a Nancy per non aver mai voluto accettare l'idea di ascendenza foucaultiana di biopolitica, ma poi in sostanza critica Agamben. Il suo è un richiamo al buon senso:

Io credo che si debba cercare di separare i piani, distinguendo processi di lungo periodo dalla cronaca recente. Sotto il primo profilo da almeno tre secoli politica e medicina si legano in un'implicazione reciproca che ha finito per trasformarle entrambe. Da un lato si è determinato un processo di medicalizzazione di una politica che, apparentemente sgravata da vincoli ideologici, si mostra sempre più dedita alla “cura” dei propri cittadini da rischi che spesso è essa stessa a enfatizzare. Dall'altro assistiamo a una politicizzazione della medicina, investita di compiti di controllo sociale che non le competono – il che spiega valutazioni tanto eterogenee dei virologi sul rilievo e la natura del coronavirus. Da entrambe queste tendenze la politica risulta deformata, rispetto al suo profilo classico. Anche perché nei suoi obiettivi entrano non più singoli individui o ceti sociali, ma segmenti di popolazione differenziati da salute, età, sesso o anche etnia.

In relazione alla domanda posta sopra, se si viva davvero in un'epoca di scissione, l'intervento di Esposito introduce una considerazione utile: la politica è medicalizzata perché delega la propria responsabilità agli “scienziati” (come del resto fa con gli “economisti” per quanto attiene alla politica economica) nel decidere come e quando intervenire, e con ciò può allora imporre decisioni che restano politiche ma sono camuffate da “salute pubblica”. Correlativamente, la medicina viene politicizzata, cioè viene condizionata da modelli che non sono scientifici ma politici. Un esempio potrebbe essere

il dibattito sulla sanità pubblica o privata e lo scontro tra sostenitori dei due modelli: in Lombardia ma anche in Gran Bretagna e negli Stati Uniti prevale un modello di sanità privata che al momento in cui scrivo non sta dando buona prova di sé. Altrove, dove la sanità territoriale non è stata del tutto smantellata, le cose sembrano andare meglio.

Come ricorda un altro filosofo italiano, Rocco Ronchi (nell'intervento "Le virtù del virus" del 8 marzo), siamo ancora troppi dentro l'evento per poterne parlare adeguatamente. Ma è anche vero, come lo stesso Ronchi sottolinea, che questo tipo particolare di evento ci segna perché produce dei traumatici effetti "comunitari": il virus è ovunque, e questo abbatte lo schema "sovranista" della separazione degli stati, scavalcando i muri tra "noi" e "loro"; il virus porta a galla il fatto che la natura si ribella non perché possa pensare (e magari intendere gli esseri umani come virus) ma perché viene sconvolta nei suoi equilibri e produce effetti che in realtà erano prevedibili (si veda *Spillover* di David Quammen, scritto nel 2012 e tristemente preveggenza) ma nulla si è realmente fatto per proteggersi. Ronchi ritiene che la "virtù" del virus sia la capacità di generare una idea più sobria di libertà. Non più quella di ritenersi capaci di ogni cosa e quindi pretendere che non vi siano limiti (magari in nome di una ideologia ultratecnologica che si sposa bene con lo sfrenato *laissez faire* del neoliberismo dei mercati finanziari), bensì quella che si realizza nel fare qualcosa di ciò che il destino fa di noi.

"Essere liberi è fare ciò che, nella situazione, si deve fare. Non è una astrazione da filosofi, questa. La vediamo incarnata nell'operosità, nella serietà, nella dedizione con cui migliaia di persone lavorano quotidianamente per rallentare il contagio."

In definitiva il virus quindi non può essere inteso correttamente se si lavora su di una scissione statica tra mera (o nuda) vita e vita culturale. Tale scissione può però essere prodotta se ci si dimentica che i rapporti sociali sono sempre anche politici ed economici.

Il che è proprio quanto viene perso di vista quando, come fa Agamben, si privilegia sostanzialmente il proprio assoluto diritto di non essere controllato né ostacolato, magari grazie al fatto di avere il privilegio di non dover comunque andare a lavorare perché impiegato in un "settore strategico".

Ma d'altro canto anche il reclamare – giustamente – un controllo sociale della pandemia passa per una visione politica della medicina in cui ci si prenda la responsabilità di sapere perlomeno che il modello sociale prevalente si fonda sulla retorica degli “eroi” ma poi si guarda bene dal predisporre tutte le iniziative – politiche ed economiche innanzitutto – necessarie per prevenire anziché curare soltanto. Forse la pandemia può portare a rivedere certe scelte che non sono estranee all'emergenza che stiamo vivendo.

Silvana Borutti, Filosofia teoretica

Tempo della riflessione

L'esperienza che abbiamo vissuto e stiamo vivendo ha chiamato ciascuno di noi alla riflessione. Questo stesso documento elaborato dalla Facoltà di medicina è una risposta riflessiva all'emergenza: dopo aver messo a disposizione il loro sapere e il loro saper fare nelle forme che conosciamo bene, i medici mettono in questo documento



a disposizione della comunità universitaria riflessioni su quanto è stato fatto e su quanto c'è da fare, e sull'impatto che il covid-19 ha avuto e avrà sull'organizzazione della cura e della ricerca.

Io farò qui qualche riflessione filosofica sull'elemento che io ritengo positivo di questa esperienza, e cioè la chiamata che ha investito gli individui, ciascuno di noi, a pensare a sé e agli altri.

Con questo, non intendo certo ripetere il ritornello per cui questa esperienza ci renderà migliori, cosa che molti con una notevole dose di retorica stanno dicendo, tra tutti i cosiddetti “creativi”, con una produzione di spot pubblicitari verdi-bianchi-rossi spesso leziosi e indisponenti; né intendo portare acqua al mulino dei pessimisti per professione alla Houellebecq, che parlano di obsolescenza delle relazioni umane, e ci dicono che non solo saremo uguali, cioè pessimi, ma se possibile ancora peggiori. Non sappiamo come saremo. Tuttavia può non essere inutile, anche in rapporto al futuro,

ragionare su come stiamo vivendo questa esperienza, e parlare della produzione di pensiero intorno ad aspetti di questa esperienza.

Parlerò dunque delle riflessioni che ci siamo trovati a fare su alcuni temi cruciali: il corpo proprio in rapporto al corpo dell'altro; il problema dei modi dell'insegnamento; le trasformazioni della percezione del tempo.

Abbiamo soprattutto pensato molto ai nostri corpi in relazione ai corpi degli altri. Progressivamente, il pensiero del corpo degli altri è diventato un pensiero sempre più disorientato e disorientante. Progressivamente, le parole contatto e contagio – che hanno la stessa etimologia (*cum*, insieme, e *tangere*, toccare) – sono diventate anche sinonime nel significato, e si sono ricongiunte nel nostro immaginario, finendo per significare la stessa cosa: contatto è contagio. Ci siamo così trovati a ripensare il concetto di solidarietà. Abbiamo dovuto riconoscere che la vera solidarietà e il rispetto dell'altro in questo frangente è la distanza: una distanza fisica che viene giustamente chiamata “distanza sociale”, perché questa espressione conferma che dobbiamo stare distanti perché in futuro ci possa essere ancora *societas* – cioè essere *socii*, poter ancora stare insieme.

In questa situazione, abbiamo dunque pensato ad altre forme di prossimità e di rapporto tra i corpi. L'inter-corporeità, la coesistenza dei corpi, è certamente la base della comunità. Ma questa emergenza ci suggerisce che lo stare insieme non va ridotto al solo contatto corporeo: agli abbracci, ai baci, alle strette di mano. I corpi si parlano in molti modi. Prima del contatto di pelle, e alla base del contatto, c'è un dialogo intercorporeo primario, o primitivo, inteso come riconoscimento degli altri. Il filosofo Wittgenstein parla di un primitivo “sentire come gli altri”, che è alla base della parola, cioè della comunicazione linguistica secondaria.

I filosofi del linguaggio ci dicono che in situazioni come questa cambia la “prossemica”, cioè quel linguaggio silenzioso dei corpi che significano e comunicano anche attraverso la distanza, e attraverso cui avviene il riconoscimento degli altri. Il riconoscimento degli altri è un gesto complesso, che non passa solo per il contatto fisico: il contatto passa anche attraverso lo sguardo, la parola, il cenno della testa, il sorriso. Questi aspetti che non sono di contatto diretto di pelle non sono mai cose secondarie.

Ci sono molti modi di co-esistere e di convivere. In questa situazione, la solidarietà (essere *solidus*, saldo per qualcun altro) passa anche attraverso un biglietto appeso alla porta che dà la disponibilità per fare la spesa per altri.

Come scrive lo psichiatra Vittorio Lingiardi: “le forme di convivenza da apprendere sono sempre molte: nascono dallo spavento dell’io, crescono nella cura del tu, mettono radici grazie alla responsabilità del noi”.

Il tema dell’intercorporeità investe anche la questione dell’insegnamento a distanza. L’impegno delle strutture e dei docenti è stato ed è fondamentale, perché dà agli studenti l’idea che una comunità universitaria c’è, che non sono lasciati soli. Docenti e studenti hanno avuto l’occasione per ripensare alla loro relazione e per riflettere sull’importanza delle forme in cui il sapere viene trasmesso e recepito.

Gli studenti hanno avuto l’occasione per riflettere su quali strumenti culturali ci possano far capire meglio il momento presente, e credo che molti ne abbiano approfittato. Come docenti, tutti abbiamo constatato, credo, che l’insegnamento a distanza richiede più impegno e accuratezza, perché chi parla non fa altro che lasciare una traccia orale senza alcuna eco, alcuna restituzione, alcun rimbalzo in un contesto collettivo. Chi parla a distanza non può che essere incerto sull’efficacia dell’insegnamento, non avendo segni prossemici (sguardi, espressioni del volto) che funzionino da riscontri e rassicurazioni, o che facciano capire che bisogna aggiustare il tiro. Le lezioni registrate, se interrogate, non rispondono. Viene in mente la critica di Platone alla scrittura nel *Fedro*. Senza la corrente viva dell’insegnamento in presenza (il platonico dialogo di anime), senza lo scambio di sguardi che consentono a chi insegna di registrare il proprio ritmo con quello degli allievi, è difficile per i docenti imparare a insegnare approfittando degli indizi legati al fatto che in aula ci sono corpi in presenza, ed è difficile per gli studenti imparare a imparare, cioè a riflettere e a prendere il tempo della riflessione, ad aver pazienza, a prendere anche il tempo della *rêverie*, quella funzione mentale divagante e fluttuante che rende recettivi e serve a metabolizzare i dati sensoriali grezzi. Il sapere non è un pacchetto di nozioni ben confezionato da consegnare, ma qualcosa che si diffonde in quella comunità

intellettuale e fisica che è l'aula anche attraverso “suggerimenti, suggestioni, indicazioni, comportamenti, esempi” – come scrive Asor Rosa (Repubblica, 8 maggio) – e aggiungerei anche attraverso correnti emotive. Perciò tutti ci auguriamo che l'esercizio a cui abbiamo tutti partecipato, provare a migliorare gli strumenti dell'insegnamento a distanza, non diventi l'occasione per mettere progressivamente da parte l'insegnamento in presenza e dimenticarne l'importanza formativa. Questo esito sarebbe davvero l'inizio dell'obsolescenza delle relazioni umane.

Infine volevo accennare alle trasformazioni della percezione del tempo che stiamo vivendo, perché queste trasformazioni hanno contribuito a farci comprendere che il tempo in cui viviamo non è un contenitore, ma è il nostro modo di esistenza: noi siamo esseri temporali. Chi ha dovuto “stare a casa” ha dapprima affrontato il tempo sospeso, un tempo fuori dal tempo, senza scansioni date. L'esito positivo per molti è stato riuscire a superare lo spaesamento attraverso l'invenzione di una disciplina del tempo. Poi è subentrata la consapevolezza critica del fatto che stiamo vivendo una pausa, un tempo in levare: un tempo che leva le accelerazioni, gli eccessi, il troppo, il troppo pieno del nostro tempo. La pausa è diventata una consapevolezza salutare.

La consapevolezza è diventata poi vera responsabilizzazione da quando è subentrata la fase due: la fase due ci confronta con l'attesa dell'ignoto. Nella nostra situazione, questa attesa è l'esperienza del tempo che ha la qualità più difficile. È una situazione difficile da sopportare, questa, perché è uno spazio di transizione senza direzione e senza un fine e una fine già dati. Aspettiamo la riapertura della vita, ma anche il rischio della permanenza dell'ospite invisibile. Non sappiamo cosa arriverà, né sappiamo da dove, e soprattutto non sappiamo quando. Non sappiamo quando e come avverrà il cambiamento. Abbiamo cominciato a chiederci se il cambiamento ci riporterà là, dove eravamo prima, o se non dobbiamo piuttosto impegnarci a riflettere su cosa e come cambiare per rispondere adeguatamente al dopo emergenza. Siamo ormai nel tempo della massima responsabilità.

IL CONTRIBUTO DELLE SCIENZE ECONOMICHE E AZIENDALI

Prof. Pietro Previtali

Prorettore all'Organizzazione, Risorse Umane ed Edilizia

Dipartimento di Scienze Economiche e Aziendali – Università degli Studi di Pavia

New normal o business as usual?

Dopo l'emergenza tutto come prima, o cambiamento di sistema?

E se *business as usual*, come permettere al sistema sanitario e socio-sanitario e alla sua rete sul territorio di essere in futuro più preparati di fronte a nuovi focolai Covid-19 locali, a eventuali nuove importanti ondate di contagio su larga scala, a future nuove pandemie? Una delle alternative consiste nel generare



risposte 'di precisione' e creare modelli strategici-organizzativi-clinici agili ed adattivi, capaci di interiorizzare la logica della 'sperimentazione rapida' nei modelli gestionali, in qualche misura similmente a quanto già avviene nelle startup tecnologiche. Per quanto ciò possa sembrare troppo sfidante e/o utopia, introdurre una qualche forma gestionale di questa natura è una condizione ineludibile per gestire situazioni dove non c'è esperienza precedente sufficiente e dove il tempo per assumere decisioni è compreso in giorni se non ore, sia dal punto di vista dell'organizzazione delle attività ospedaliere e extra-ospedaliere, sia dal punto di vista dell'ottimizzazione e organizzazione delle misure di sorveglianza prevenzione, contenimento, quarantena e controllo. Da una parte l'organizzazione deve mirare alla continuità delle cure, con livelli di appropriatezza centrati sullo stato di salute. Dall'altra l'organizzazione deve orientarsi per processi e all'innovazione. Un esempio su tutti la definizione di un Patient Journey Covid-19 con la possibilità di esportare best practices degli approcci gestionali organizzativi, e - grazie al monitoraggio delle terapie somministrate e delle

prestazioni erogate che si aggiungono ai dati clinici dei parametri rilevati dei devices - anche di efficacia clinico-terapeutica, che possa portare alla generazione di una ipotesi di PDTA Covid, basato su EBM. Ma questo è implementabile con i vecchi/nuovi POAS? Con l'articolazione tra ATS e ASST sancita dalla legge 23? Con l'articolazione tra pubblico e privato e con le regole che ne normano il funzionamento? Sintesi tra continuità e innovazione, tra business as usual e new normal, che porta sempre alla stessa conclusione. Il sistema dev'essere sostenibile. Dunque da dove (ri)partiamo? E' un problema di risorse? Sanitario o economico? O molto più probabilmente è un problema di principi che stanno alla base del sistema? E poi sostenibile per cosa? Per quali servizi, quali prestazioni? In fondo il sistema è tanto sostenibile quanto noi vogliamo che lo sia.

Bibliografia:

1. Denicolai S, Previtali P. 2020. Precision Medicine: Implications for value chains and business models in life sciences. *Technological Forecasting and Social Change* 151.
2. Dukhanin V, Topazian R, DeCamp M. 2018. Metrics and Evaluation Tools for Patient Engagement in Healthcare Organization- and System-Level Decision-Making: A Systematic Review. *International Journal of Health Policy and Management* 7(10): 889-903.
3. Fraher E. et al., Ensuring and Sustaining a Pandemic Workforce, *The New England Journal of Medicine*, April, 2020
4. Karabag SF. 2020. An Unprecedented Global Crisis! The Global, Regional, National, Political, Economic and Commercial Impact of the Coronavirus Pandemic. *Journal of Applied Economics and Business Research* 10(1): 1-6.
5. Pisano G., Sadun R., Zanini M., Lessons from Italy's Response to Coronavirus, *Harvard Business Review*, March, 2020



UNIVERSITÀ
DI PAVIA