

RICERCA BIBLIOGRAFICA COVID 19

SETTIMANA 29.06-05.07.2020

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS, UOC MALATTIE INFETTIVE

DR. ARTURO CICCULLO

AUTORE/RIVISTA	TITOLO	OUTCOME PRINCIPALE	PUNTI ESSENZIALI
Ibanez-Samaniego L et al Journal of Infectious Diseases https://academic.oup.com/jid/article/doi/10.1093/infdis/jiaa355/5860441	Elevation of liver fibrosis index FIB-4 is associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19.	Associazione tra FIB-4 e severità di COVID-19	La coorte analizzata comprendeva 160 pazienti con COVID-19 ; la durata mediana del follow-up è stata di 29 giorni (IQR, 26–33 giorni). L'età media era di 55 anni con una percentuale di donne pari al 41,3%. Complessivamente, il 39,4% dei pazienti presentava almeno 1 fattore di rischio cardiovascolare, i più frequenti dei quali erano obesità (37%), ipertensione (20%) e fumo (19,3%). I pazienti con una precedente diagnosi di malattie respiratorie o cardiache rappresentavano rispettivamente il 12,6% e il 21,3% della popolazione ; 13 pazienti presentavano in anamnesi una epatopatia cronica (8 NAFLD, 3 HCV, 1 HBV ed 1 malattia epatica potus-relata). Il FIB-4 mediano era 1,87 (IQR, 1,34-2,90). Il 23,8% (38/160) della coorte ha necessitato di ventilazione meccanica, con un tempo mediano di 7 giorni tra il ricovero ospedaliero ed il trasferimento in terapia intensiva. Quarantacinque pazienti (28,1%) presentavano un FIB-4 $\geq 2,67$. I

			livelli di PCR erano più alti nel gruppo con FIB-4 elevato (87 mg/L vs 76 mg/L; $P=0.020$). E' stato osservato che i pazienti che hanno necessitato di ventilazione meccanica presentavano più frequentemente malattie respiratorie croniche ($P = 0.018$) nonché fattori di rischio cardiovascolare [ipertensione ($P = 0.041$) e obesità ($P = 0.003$)]. Questi pazienti hanno anche mostrato più frequentemente valori di PCR più elevato ($P = 0,001$) e una conta dei linfociti inferiore ($P = 0,003$). Nell'analisi multivariata, la presenza di almeno 1 fattore di rischio cardiovascolare (OR 5,05; IC 95% 1,90-13,39), storia di patologie respiratorie (OR 4,54; IC 95% 1,36-15,10) e FIB-4 ≥ 2.67 (OR 3,41; IC 95% 1,30–8,92) rappresentavano fattori di rischio per la necessità di ventilazione meccanica. In conclusione, lo studio ha rilevato che i pazienti con FIB-4 più elevato avevano maggiori probabilità di necessitare di ventilazione meccanica ; in particolare, i pazienti con un FIB-4 $\geq 2,67$ hanno mostrato un rischio oltre 2 volte superiore di necessitare di ventilazione meccanica.
Jary A et al Journal of Infection	Clinical presentation of Covid-19 in health care workers from a French University Hospital	Manifestazioni cliniche di COVID-19 tra operatori sanitari con COVID-19	Studio longitudinale su operatori sanitari sintomatici che sono risultati positivi all'esame molecolare per SARS-CoV-2 da tamponi nasofaringei tra il 13 marzo ed il 3 aprile 2020. Durante il periodo di inclusione, 310 operatori sono stati risultati positivi e 278 sono stati inclusi in questo studio. L'età media era di 39 anni e il

[https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30424-2/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30424-2/fulltext)

74% (n = 205) erano donne. La maggior parte era rappresentata da personale non medico (n = 185, 67%), inclusi 75 (27%) infermieri e 70 (25%) operatori socio-sanitari. La maggior parte degli operatori sanitari (n = 226, 82%) prestava servizio nei dipartimenti di medicina (n = 137), di chirurgia (n = 57) ed in terapia intensiva (n = 32). I partecipanti hanno riportato in media 3 diversi sintomi e una mediana di 2 giorni tra l'inizio dei sintomi e la visita con tampone. I sintomi iniziali più comuni sono stati tosse (n = 189, 68%), mialgia (n = 184, 66%) e febbre (n = 151, 54%) e complessivamente, il 90% (n = 251) ha riportato almeno uno dei suddetti sintomi. Cefalea, anosmia/ageusia e disturbi digestivi sono stati riscontrati rispettivamente nel 39%, 33% e 12% dei casi. Venti (7%) pazienti hanno riportato dispnea, di cui la maggior parte delle donne (n = 19). Il numero medio di sintomi era più alto nelle donne (3,6 contro 3,0 ; p = 0,003) e le donne tendevano a consultare la medicina del lavoro più tardi rispetto agli uomini (3,2 contro 2,6 giorni ; p = 0,09). Dall'analisi di regressione si evince come solo il genere era associato al numero di sintomi e le donne avevano un rischio maggiore di avere 3 o più sintomi rispetto agli uomini (OR 1,86; p = 0,04). Tra i sintomi, la febbre è stata associata a un ritardo più breve tra l'insorgenza dei sintomi e la consultazione medica (febbre: 2,0 giorni contro assenza di febbre: 3,0 giorni ; p = <0,0001) mentre

l'anosmia-ageusia e l'astenia sono risultate associate ad un ritardo maggiore prima della consultazione (anosmia-ageusia: 3,0 giorni rispetto a nessuna anosmia-ageusia: 2,0 giorni ; $p < 0,0001$ - astenia: 3,0 giorni contro nessuna astenia: 2,0 giorni, $p = 0,04$). In conclusione, lo studio descrive i principali sintomi riportati da personale sanitario risultato positivo per COVID-19. In questa coorte, le donne hanno riportato un numero di sintomi maggiori ed un maggior lasso di tempo intercorso tra la comparsa dei sintomi e la visita medica.

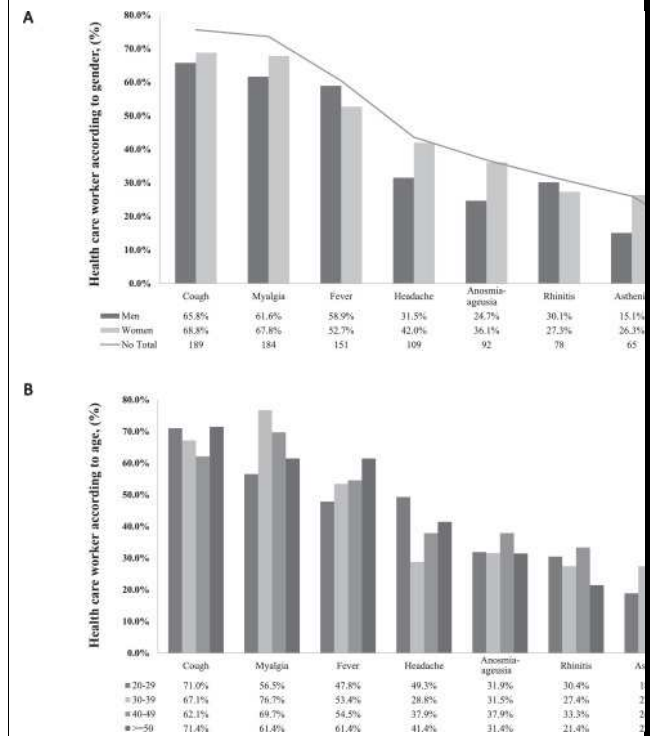


			Fig. Prevalence of symptoms in health care workers diagnosed with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Pitié-Salpêtrière University Hospital, according to sex (A) or age (B). A. Each symptom is represented in the x-axis, the prevalence of each one according to gender are represented on the left y-axis (percentage) and the total number of health care worker with each symptom on the right y-axis (number). B. Each symptom is presented in the x-axis and the prevalence of each one according to age category on the left y-axis (percentage). Others included dyspnea (n = 20), chest pain (n = 4), conjunctivitis (n = 2), and neck pain (n = 1) One patient presented both dyspnea and chest pain.
Hughes S et al Clinical Microbiology and Infection https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20303694	Bacterial and fungal coinfection among hospitalised patients with COVID-19: A retrospective cohort study in a UK secondary care setting	Tasso di infezioni del torrente ematico e polmoniti batteriche in una coorte di pazienti con COVID-19	Sono stati inclusi nello studio 836 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 diagnosticata tra il 20 febbraio ed il 30 aprile 2020, con un follow-up mediano di 6 giorni. L'età media dei pazienti era di 69,5 anni con 518 (62%) pazienti di sesso maschile. 216 pazienti con influenza (A/B), diagnosticata tra il 1 settembre 2019 ed il 30 aprile 2020, sono stati inclusi nello studio come gruppo di confronto ; l'età media era di 36 anni con il 42% di uomini. Vi è stato un alto numero di emocolture effettuate sia nel gruppo COVID-19 (643/836) che tra i pazienti con influenza (141/216) ; invece, in entrambi i gruppi vi sono stati pochi esami colturali da campioni respiratori (escreato o BAL). In totale, 27/836 (3,2%) avevano emocolture positive nei primi 5 giorni di osservazione ; in totale 51/836 (6,1%) del gruppo COVID-19 hanno avuto emocolture positive durante il ricovero. Tra questi, 21/643 (3,2%) pazienti hanno avuto emocolture positive per germi patogeni mentre 39/643 (6,1%) hanno avuto emocolture positive per germi classificati come contaminanti. In particolare, due

		pazienti hanno presentato batteriemia secondaria ad infezione respiratoria (1 paziente con una polmonite comunitaria da <i>Klebsiella pneumoniae</i> e 1 con una VAP da <i>Ent. cloacae</i>) ; tre pazienti hanno avuto batteriemie con differenziale positivo per infezione a partenza da CVC (2 <i>Enterococcus</i> spp. e 1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). Le restanti 16 batteriemie tra i pazienti SARS-CoV-2 risultavano acquisite in comunità e non correlate alla degenza ospedaliera (6 infezioni urinarie, 3 infezioni della cute e dei tessuti molli, 1 malattia infiammatoria pelvica, 1 infezione post-partum, 1 traslocazione gastrointestinale e 1 infezione del tratto respiratorio superiore). Nel gruppo pazienti con influenza, sono stati identificati due (1,5%) emocolture positive per germi patogeni (1 <i>Streptococcus pyogenes</i> e 1 <i>Staphylococcus aureus</i>) e 6/133 (4,5%) positive per germi contaminanti. Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi nè per incidenza di batteriemie ($p = 0,285$) nè per incidenza di emocolture positive per contaminanti ($p = 0,547$). Campioni respiratori per esame colturale sono stati ottenuti da 112/836 (13,3%) pazienti del gruppo COVID-19, con 39/112 (34,8%) risultati positivi. Allo stesso modo, sono stati ottenuti campioni respiratori da 38/216 (17,6%) pazienti con influenza, con 8/38 (21,1%) risultati positivi. Tra gli 836 pazienti con infezione da SARS-CoV-2, zero pazienti sui 250 testati, sono risultati
--	--	---

			positivi per influenza A, B o virus respiratorio sinciziale. Al momento dell'analisi, tra gli 836 pazienti con COVID-19, 514 erano stati dimessi, 262 erano deceduti e 60 erano ancora ricoverati. I pazienti con emocolture positive presentavano un aumentato rischio di morte (RR 1,51, p = 0,3543), ma questo non si verificava invece per i pazienti con esame colturale positivo da campione respiratorio (RR 0,90, p = 0,8462). In conclusione, gli autori hanno riscontrato una bassa incidenza di coinfezioni batteriche in pazienti con COVID-19 ricoverati ; i pazienti con emocolture positive presentavano una prognosi peggiore rispetto agli altri.
Zhu J et al Journal of Infection https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30440-0/fulltext	Viral dynamics of SARS-CoV-2 in saliva from infected patients	Dinamica virale di SARS-CoV-2 in campioni di saliva	In totale, sono stati inclusi nello studio 944 pazienti. Per determinare le prestazioni diagnostiche dell'esame molecolare da campione di saliva, sono stati usati come riferimento i risultati dell'esame molecolare dai campioni delle vie respiratorie, considerati il gold standard. Nella coorte, sono stati diagnosticati 442 casi di COVID-19 sulla base dell'esame molecolare da campioni delle alte vie respiratorie. 382 (86.4%) pazienti erano positivi per SARS-CoV-2 in entrambi i campioni (saliva e tratto respiratorio) e 60 (13.6%) pazienti sono risultati positivi solo nei campioni del tratto respiratorio. Dei 502 pazienti i cui campioni del tratto respiratorio erano risultati negativi per SARS-CoV-2, 15 avevano campioni di saliva con RNA virale rilevabile. Rispetto ai campioni del

tratto respiratorio, la sensibilità e la specificità della saliva sono state rispettivamente dell'86,4% (IC 95% 82,8% -89,4%) e 97,0% (IC 95% 95,0% - 98,3%). Il calcolo della concordanza ha rivelato un'alta concordanza tra l'esame molecolare da campione di tratto respiratorio e campioni di saliva (coefficiente kappa di Kohen 0,840, IC 95% 0,8005-0,874).

Gli autori hanno poi voluto valutare la dinamica virale nei campioni di saliva, per cui 126 campioni di saliva sono stati raccolti in serie da 20 pazienti, con 11 (55%) individui classificati come casi lievi e 9 (45%) classificati come casi gravi. I dati hanno indicato che i livelli di RNA virale nella saliva hanno raggiunto il picco a una settimana dall'insorgenza dei sintomi, passando da circa 10^4 a 10^8 copie/ml durante questo periodo ; in seguito, sono costantemente diminuiti. Il 40% (8/20) dei pazienti ha avuto un periodo di shedding virale più lungo di 14 giorni. La presenza prolungata di RNA virale nei campioni di saliva non è risultata associata alla gravità della malattia ($p = 0,535$). La carica virale media dei casi gravi, inoltre, non ha mostrato differenze significative rispetto a quelle dei casi lievi corrispondenti per tutto il periodo studiato. In questo studio, gli autori hanno dimostrato che l'esame molecolare da campioni di saliva è una alternativa non invasiva accettabile per la diagnosi

di COVID-19 e per il monitoraggio della carica virale di SARS-CoV-2.

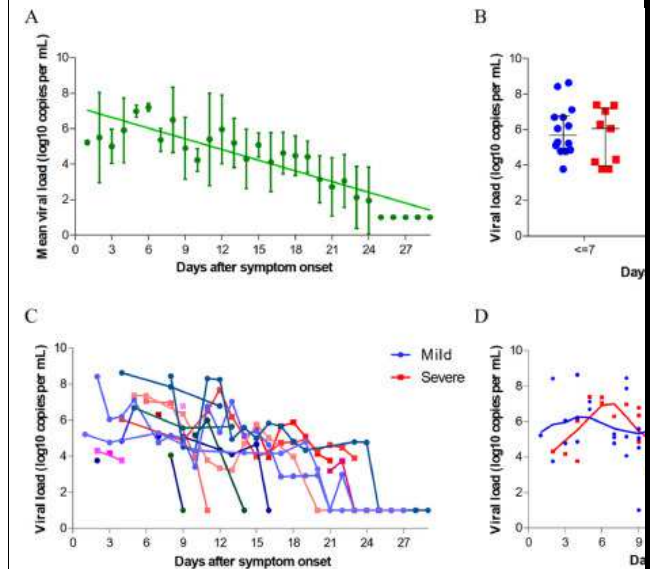


Figure. SARS-CoV-2 viral load in saliva from patients with COVID-19. (A) Viral load from serial saliva samples. Mean and standard deviation are shown. (B) Viral load from patients with mild and severe COVID-19 at different stages of disease onset. Median, quartile 1, and quartile 3 are shown. (C) Viral load of serial samples from patients with mild and severe COVID-19. (D) Viral load from patients with mild and severe COVID-19. The line represents smooth curve of best fit.

Feldstein LR et al The New England Journal of Medicine https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021680?query=featured_home	Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents	Prognosi della sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C) in pazienti pediatrici con COVID-19	Tra i 186 pazienti con sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C) inclusi nello studio, 22 (12%) sono stati ricoverati in ospedale tra il 16 marzo e il 15 aprile e 164 (88%) sono stati ricoverati in ospedale tra il 16 aprile e il 20 maggio; il picco di incidenza di MIS-C si è verificato in occasione di un rallentamento della curva epidemica di COVID-19. La maggior parte dei pazienti (131 [70%]) è risultata positiva all'esame molecolare per SARS-CoV-2 e/o all'esame sierologico e 55 (30%) pazienti avevano un link epidemiologico con una persona affetta da COVID-19. Tra i 14 pazienti con sintomi prima del riscontro di MIS-C, l'intervallo mediano di tempo tra l'insorgenza dei sintomi di COVID-19 e l'insorgenza dei sintomi di MIS-C è stato di 25 giorni. L'età media dei pazienti era di 8,3 anni e 115 (62%) erano di sesso maschile. La maggior parte dei pazienti (132 [71%]) ha presentato un coinvolgimento di almeno quattro apparati : i più comunemente coinvolti sono stati quello gastrointestinale (171 [92%]), il cardiovascolare (149 [80%]), l'ematologico (142 [76%]), il tegumentario (137 [74%]) e quello respiratorio (131 [70 %]). La maggior parte dei pazienti (148 [80%]) ha necessitato di cure in un'unità di terapia intensiva e 37 (20%) hanno ricevuto ventilazione meccanica invasiva. Otto pazienti (4%) hanno necessitato di ECMO. Al 20 maggio 2020, un totale di 130 pazienti (70%) erano stati dimessi, 52 (28%) erano ancora ricoverati in ospedale e 4 (2%) erano
---	---	---	---

			morti. La durata mediana del ricovero è stata di 7 giorni per i pazienti dimessi, mentre il tempo mediano intercorso tra ricovero e decesso è stato di 5 giorni. I 4 pazienti deceduti avevano dai 10 ai 16 anni : 2 di loro presentavano altre comorbidità e 3 hanno ricevuto supporto ECMO. Complessivamente, 74 pazienti (40%) hanno avuto febbre per almeno 5 giorni associata a quattro o cinque criteri per malattia di Kawasaki oppure avevano due o tre criteri per malattia di Kawasaki più ulteriori anomalie laboratoristiche/ecocardiografiche. Quasi la metà dei pazienti (91 [49%]) ha ricevuto glucocorticoidi, 14 (8%) hanno ricevuto inibitori dell'interleuchina-6 (tocilizumab o siltuximab) e 24 (13%) hanno ricevuto un inibitore dell'interleuchina-1Ra (anakinra). La maggior parte dei pazienti presentava livelli elevati di BNP (94 su 128 [73%]) e il 50% (77 su 153) aveva livelli elevati di troponina. Aneurismi dell'arteria coronarica sono stati documentati nell'8% dei pazienti (15 su 186). In conclusione, lo studio descrive caratteristiche e prognosi della sindrome infiammatoria multisistemica in pazienti pediatrici con COVID-19 confermato o sospetto.
--	--	--	--

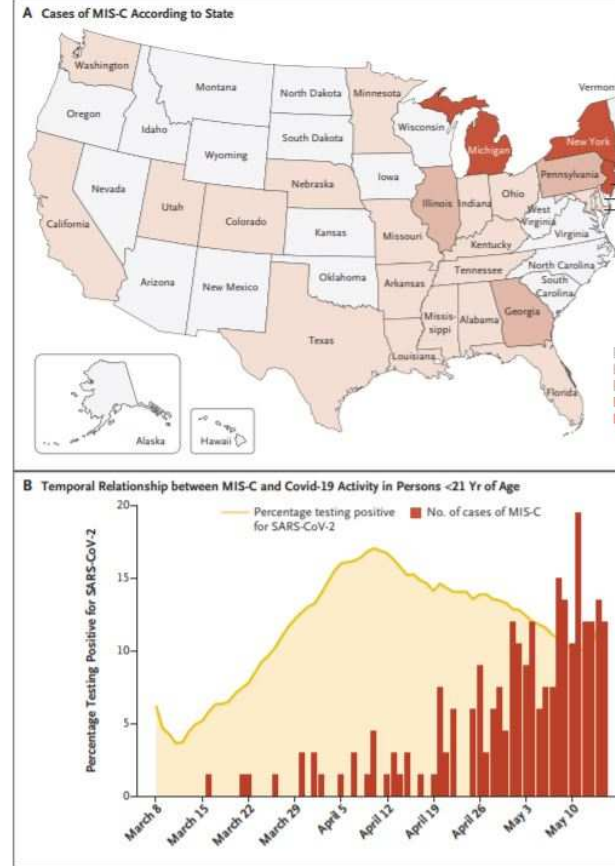


Figure 1. Geographic and Temporal Representation of Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Panel A shows the cases of MIS-C included in this report according to state; cases are only from the reporting hospitals and do not reflect all cases in each state.¹ Panel B shows statewide pooled percentages of positivity for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) laboratory testing of respiratory specimens from persons younger than 21 years of age as compared with hospitalization dates for patients with MIS-C included from participating hospitals from March 15 to May 15, 2020.² The percentage of positivity for SARS-CoV-2 is based on pooled results from tests reported to the Centers for Disease Control and Prevention from commercial and public health laboratories in 25 of the 26 states in which hospitals in our system that reported cases of MIS-C are located.

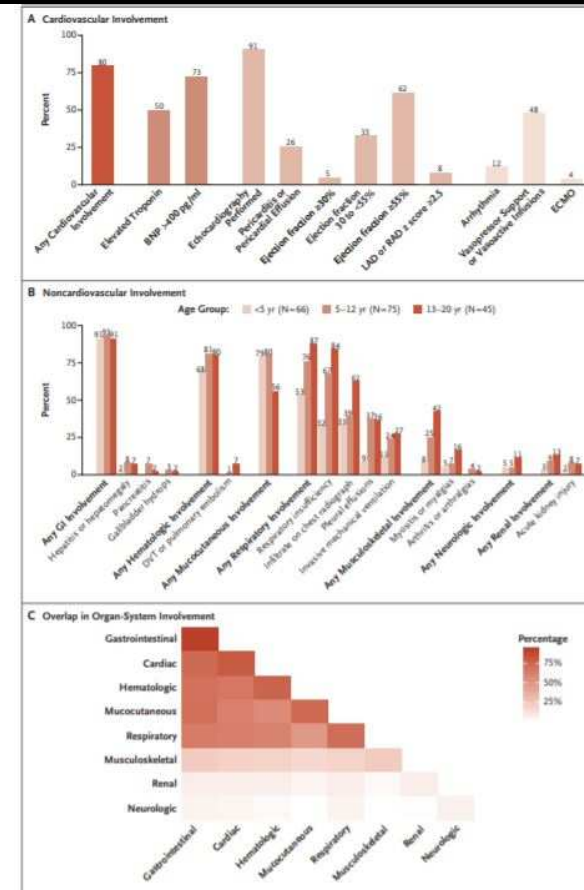


Figure 2. Organ-System Involvement in Patients with MIS-C. Cardiovascular involvement and laboratory and diagnostic findings are shown in Panel A, and noncardiovascular complications and diagnostic findings according to age are shown in Panel B. Numbers on each column represent percentages. The denominator for percentages was the 186 patients included in this report, with the exception of the percentages of patients with elevated troponin and B-type natriuretic peptide (BNP), which were calculated among those with reported values (128 patients and 153 patients, respectively). DVT denotes deep-vein thrombosis, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, GI gastrointestinal, LAD left anterior descending, and RCA right coronary artery. Panel C is a heat map illustrating the overlap in organ-system involvement among patients with MIS-C. The diagonal represents the percentage of patients with involvement of each organ system. The intersections of rows and columns beneath the diagonal indicate the percentages of patients with both indicated organ systems involved.

Moanna A et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa879/5864596	Use of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19	Studio clinico su efficacia di baricitinib nel trattamento di COVID-19	Quindici pazienti sono stati arruolati nello studio: tutti erano uomini e la loro età media era di 62 anni. Per quanto riguarda le comorbidità, le più comuni sono state ipertensione (73,3%), diabete (53,3%) e insufficienza renale cronica (13,3%). I sintomi più frequentemente riportati al momento del ricovero sono stati febbre (100%), tosse (80%) e dispnea (80%). Tutti i pazienti hanno ricevuto 2-4 mg di baricitinib una volta al giorno (sulla base della funzionalità renale) + idrossiclorochina. 8/15 (53.3%) pazienti hanno assunto anche azitromicina ; inoltre, tutti i pazienti hanno iniziato trattamento con eparina a dosaggio profilattico al momento del ricovero. Nove su quindici (60%) pazienti hanno richiesto trasferimento in terapia intensiva con quattro (26,7%) pazienti che hanno richiesto ventilazione meccanica. Dopo l'inizio di baricitinib, 13 su 15 (86,7%) pazienti hanno avuto una significativa riduzione della temperatura corporea e dei livelli di PCR nel corso del trattamento. Miglioramento clinico, riduzione del fabbisogno di ossigeno e attenuazione dei sintomi (tosse, diarrea, confusione, dispnea) sono stati osservati in 12 su 15 pazienti trattati, ovvero l'80% della popolazione (tempo di ospedalizzazione mediano, 11,8 giorni). Tre pazienti sono deceduti ; due di loro presentavano comorbidità (1 con idrocefalo normoteso ed un altro con linfoma). Gli autori riportano anche che tre pazienti hanno presentato, nonostante la profilassi eparinica,
---	---	---	---

			complicanze tromboemboliche, per cui hanno richiesto passaggio a dosaggio terapeutico dell'anticoagulante. In conclusione, lo studio ha documentato alta efficacia del trattamento con baricitinib in corso di COVID-19, seppur su un campione ridotto.
Percivalle E et al Eurosurveillance https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.24.2001031#html_fulltext	Prevalence of SARS-CoV-2 specific neutralising antibodies in blood donors from the Lodi Red Zone in Lombardy, Italy, as at 06 April 2020	Sieroprevalenza di SARS-CoV-2 nella provincia di Lodi	Sono stati analizzati (mediante esame sierologico e tampone nasofaringeo) 390 donatori di sangue (BD), reclutati tra il 18 marzo e il 6 aprile, i quali rappresentavano il 17% dei 2.272 BD registrati residenti nella zona rossa di Lodi. Di questi, 272 (70%) erano uomini e l'età media era di 46 anni. Tra i 390 BD, 370 (95%) sono risultati negativi all'esame molecolare per SARS-CoV-2 da tampone nasofaringeo, mentre 20 sono risultati positivi (5%). Tutti i 20 BD positivi all'esame molecolare sono stati rilevati tra il 18 e il 20 marzo e tutti loro hanno negativizzato i tamponi entro 15 giorni. 91 di 390 BD (23%) sono invece risultati positivi all'esame sierologico ; le 91 date di raccolta dei campioni positivi per l'esame sierologico sono distribuite nel periodo dal 18 marzo al 6 aprile 2020. Solo tre dei 91 (3%) individui con esame sierologico positivo avevano anche contestuale tampone positivo. Tra i 91 BD con sierologico positivo, 57 (63%) avevano titoli anticorpali bassi (tra 1:10 e 1:40), 29 (32%) avevano titoli intermedi (tra 1:40 e 1: 160) mentre in cinque (5%)

presentavano un titolo anticorpale alto (maggiore di 1: 160).

Gli autori hanno quindi analizzato 300 campioni ematici stoccati prima del periodo di studio: complessivamente, cinque dei 300 (2%) campioni di siero raccolti prima del 20 febbraio, hanno mostrato sierologia positiva per SARS-CoV-2. Tutti i campioni positivi sono stati raccolti tra il 12 e il 17 febbraio. Dato il lasso di tempo che normalmente intercorre tra l'infezione e la positivizzazione dell'esame sierologico, gli autori ipotizzano che il virus circolasse a Lodi molto prima della rilevazione del caso indice.

In conclusione, sulla base dei risultati descritti, solo il 23% (91/390) dei BD in un'area fortemente colpita dall'epidemia di COVID-19 ha mostrato segni di memoria immunologica verso SARS-CoV-2. Tenendo conto anche dei soggetti positivi all'esame molecolare, la prevalenza di individui con infezione da SARS-CoV-2 si attesta al 28% (108/390). Gli autori stimano, sulla base della prevalenza riscontrata nella coorte analizzata, che, al 6 aprile 2020, ben 9.087 individui tra i 18 e i 70 anni potrebbero essere stati infettati da SARS CoV-2 nella zona rossa di Lodi.

			 Number of patients 20 18 16 14 12 10 8 6 4 2 0 Low titre Medium titre High titre Convalescent patients Number of patients 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 0 Low titre Figure. Distribution of NT-Abs titres in thirty-eight COVID-19 positive patients during convalescence (A) and 91 blood donors (B).
Bielecki M et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa889/5864495	Social distancing alters the clinical course of COVID-19 in young adults: A comparative cohort study	Efficacia delle misure di distanziamento sociale nel contenimento di COVID-19 in una base militare svizzera	Gli autori hanno studiato prospetticamente un focolaio di COVID-19 in Svizzera all'interno di una base militare con 508 soldati con un'età media di 21 anni. All'interno della base erano di stanza 3 diverse compagnie. Mentre le compagnie 2 e 3 condividevano gli stessi ambienti e i loro soldati avevano frequenti contatti tra loro, condividendo la stessa cucina e le stesse aree comuni, la compagnia 1 era basata in edifici separati dalle altre due, a circa 3 km di distanza. La compagnia 1 era composta esclusivamente da soldati maschi, mentre il 12% delle compagnie 2 e 3 erano donne. L'11 marzo 2020, è stato diagnosticato il primo caso di COVID-19 in un individuo della compagnia 3; questa data è considerata il giorno 1. Nelle settimane seguenti, si è osservato il propagarsi

		dell'epidemia nelle compagnie 2 e 3, mentre la compagnia 1 non ha avuto casi. Il giorno 9, è diventato chiaro che la malattia si stava diffondendo rapidamente nelle compagnie 2 e 3; entrambe le unità sono state messe in quarantena e sono state applicate rigorose misure di distanziamento: i soldati dovevano mantenere una distanza di almeno 2 m l'uno dall'altro in ogni momento e in situazioni in cui ciò non poteva essere evitato (ad esempio, in occasione dell'addestramento), hanno dovuto indossare una mascherina chirurgica. Una distanza di 2 m è stata applicata tra i letti e tra le sedie durante i pasti. Tutti gli ambienti sono stati puliti e sanificati due volte al giorno. I soldati sintomatici sono stati immediatamente isolati e testati per COVID-19 mediante tamponi rinofaringei. Al censur dei dati (giorno 54), il 29% (102/354) dei soldati delle compagnie 2 e 3 è risultato affetto da forma sintomatica di COVID-19. Nessuno dei 154 soldati della compagnia 1 ha presentato una forma sintomatica di COVID-19. Il giorno 35 dell'epidemia (14 aprile), sono stati screenati in modo trasversale 363 soldati asintomatici di tutte e tre le compagnie, mediante tamponi rinofaringei, test sierologici e un questionario sistematico. Degli 88 soldati testati della compagnia 1, sono stati trovati segni di esposizione a SARS-CoV-2 in 13 soldati (15%): sette (8,7%) avevano tampone positivo e sette hanno mostrato presenza di anticorpi contro
--	--	---

		SARS-CoV-2 (un soldato aveva sia tampone che sierologia positivi). Per quanto riguarda le altre due compagnie, sono venuti in contatto col virus il 64% della compagnia 2 ed il 59% della compagnia 3: il 20,6% ed il 37,2%, rispettivamente, sono risultati positivi al tampone mentre il 59,2% e il 66,7% hanno avuto un risultato positivo della sierologia. In conclusione, lo studio riporta 102 casi sintomatici di COVID-19 in giovani adulti precedentemente sani. Nessun paziente è deceduto e solo uno ha necessitato di trasferimento presso struttura ospedaliera. Nonostante l'elevata prevalenza di complicanze tromboemboliche tra i pazienti con COVID-19, gli autori non hanno riscontrato complicanze tromboemboliche nella popolazione analizzata. Probabilmente grazie alle rigorose misure di distanziamento sociale ed igieniche implementate, è stato osservato una limitata diffusione tra la compagnia 1 (praticamente risparmiata dall'epidemia) e le altre due compagnie analizzate.
--	--	--

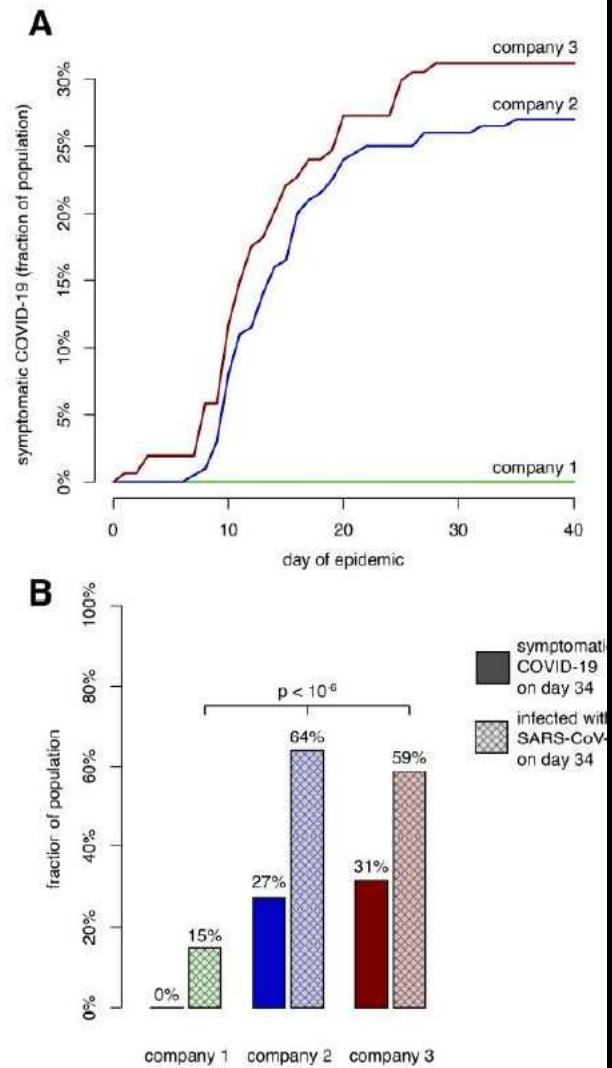
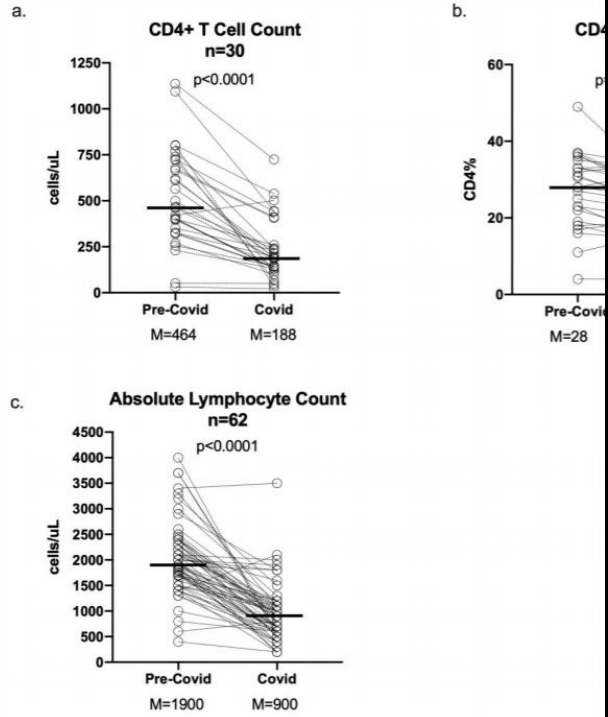


Figure: (A) Epidemic curve of patients with COVID-19 as a fraction of the total population of the three companies. While company 1 (green), organisationally and spatially separated from the others, had no case of COVID-19, companies 2 (blue) and 3 (red) show a very similar course where a third of the population have been

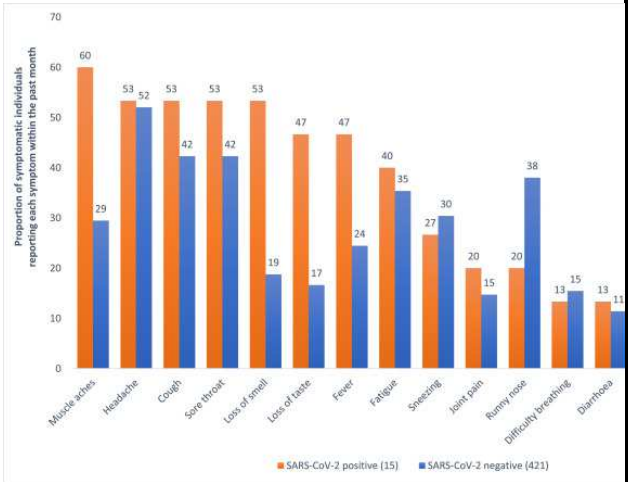
			symptomatic for COVID-19. (B) Symptomatic cases of COVID-19 and rate of infection amongst the three companies. The rate of infected persons is significantly smaller in company 1 than in the other companies (Fisher's exact test) and was determined on day 34 by combined nasopharyngeal swab and serological testing, a person was considered as infected if either returned a positive result. The fraction of symptomatic patients amongst the infected is significantly larger in companies 2 and 3 than in company 1 ($p=0.02$).
Ho H et al Journal of Infectious Diseases https://academic.oup.com/jid/article/doi/10.1093/infdis/jiaa380/5864898	Clinical outcomes and immunologic characteristics of Covid-19 in people with HIV	Dati prognostici da una coorte di pazienti con infezione da HIV e COVID-19	Dei 93 pazienti analizzati, 67 (72%) erano uomini e l'età media era di 58 anni. Trentotto erano di etnia afroamericana (40,9%) e 29 di etnia ispanica (31,2%). La durata mediana dell'infezione da HIV era di 20 anni ed il nadir dei CD4+ mediano era di 320 cellule/uL. Ventitre (24,7%) avevano in anamnesi almeno una infezione opportunistica, 62/89 (69,6%) assumevano un regime antiretrovirale (ART) che includeva tenofovir e 12/89 (13,5%) un regime che includeva un inibitore della proteasi. Quattordici (15,0%) erano fumatori, 37 (39,8%) erano ex fumatori, 32 (34,4%) avevano il diabete, 17 (18,3%) avevano malattie cardiache e 25 (26,3%) avevano patologie polmonari sottostanti. Per quanto concerne i sintomi riportati, sessantuno (65,6%) hanno riferito febbre, 71 (76,3%) tosse e 57 (61,3%) dispnea. Nel sottogruppo di soggetti con dati immunovirologici disponibili, è stato notato nell'ultimo anno prima della diagnosi di COVID-19, un calo significativo nella conta mediana delle cellule T CD4 + (464 vs 188 cellule/uL, $p < 0,0001$), della percentuale di cellule T CD4 + (28% vs 23%, $p = 0,0012$) e della conta assoluta dei linfociti (1,9 vs

			0,9 x10³ cellule / uL, p <0,0001). Dei 72 pazienti che hanno necessitato di ricovero ospedaliero, 19 (26,4%) hanno richiesto cure a livello di terapia intensiva e 15 (20,8%) hanno richiesto ventilazione meccanica. La maggior parte dei pazienti è stata trattata con azitromicina (77,8%) o idrossiclorochina (73,6%). In tutto, 19 pazienti (26,4%) sono morti e 53 (73,6%) sono guariti. Coloro che sono morti avevano maggiori probabilità di richiedere cure in terapia intensiva (68,4% contro 11,3%, p <0,0001) e supporto ventilatorio (57,9% contro 7,6%, p <0,0001) e di avere un nadir dei linfociti inferiore (0,4 vs 0,9 x10³ celle / uL, p = 0.0005). In conclusione, lo studio descrive le caratteristiche cliniche e demografiche di una coorte di pazienti con infezione da HIV e COVID-19. Tra i risultati, gli autori evidenziano il netto calo di linfociti CD4+ al momento della diagnosi di COVID-19 rispetto all'anno precedente.
--	--	--	---

			 a. CD4+ T Cell Count n=30 p<0.0001 b. CD4+ T Cell Percentage n=28 p<0.0001 c. Absolute Lymphocyte Count n=62 p<0.0001 Figure 1. Changes in blood counts in the subset of patients with paired data from 2019 and the Covid-19 presentation available. (a) CD4+ T cell count. (b) CD4+ T cell percentage. (c) Absolute lymphocyte count. Each connected pair represents one patient. Solid lines reflect medians for the sample. Medians are reported. P-values calculated utilizing Wilcoxon matched-pairs signed rank test.
Brown C et al Journal of Infection	Snapshot PCR Surveillance for SARS-CoV-2 in Hospital Staff in England	Risultati di campagna di screening su operatori sanitari in Inghilterra	Sono stati analizzati 1.152 dipendenti da 6 diverse strutture; quasi tutti (93%) hanno dichiarato di aver lavorato a contatto diretto con pazienti ed il 20% ha lavorato in reparti COVID-dedicati. Le figure professionali più analizzate sono stati infermieri (30%), medici (20%), terapisti occupazionali e fisioterapisti (7%), altro personale

[https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30450-3/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30450-3/fulltext)

parasanitario (6%) e addetti alle pulizie (6%). Il settanta per cento dei partecipanti erano donne e l'età media era di 39 anni (range 19-68 anni). 438 (39%) di tutti i partecipanti che hanno risposto alle domande sui sintomi (1125), avevano manifestato almeno un sintomo respiratorio, gastrointestinale o simil-influenzale nel mese precedente; mialgia, anosmia, alterazioni del gusto e febbre erano marcatamente più comuni negli operatori sanitari risultati positivi (60% vs 29%, $p = 0,019$; 53% vs 19%, $p = 0,004$; 47% vs 17 %, $p = 0,008$; 47% vs 24%, $p = 0,056$). La rinorrea invece è risultata più comune in coloro risultati negativi (20% contro 58%, $p = 0,185$). Ventitre su 1152 dipendenti (2,0%) sono risultati positivi al tampone per SARS-CoV-2. I valori di Cycle threshold (Ct) variavano da 26,2 a 39,3, con una mediana di 35,7 (valori Ct più bassi indicano maggiori quantità di RNA virale). Tutti i campioni risultati positivi all'esame molecolare sono stati posti in coltura: il virus SARS-CoV-2 è stato isolato da un solo campione (che presentava all'esame molecolare il valore Ct più basso, pari a 26,2). Nell'analisi di regressione, il personale che ha riportato sintomi nell'ultimo mese aveva maggiori probabilità di avere un test positivo (aOR 3,31, IC 95% 1,33-8,26; $p = 0,008$), dopo aver corretto l'analisi per età e sesso. In conclusione, sono stati riscontrati tassi relativamente bassi di infezione da SARS-CoV-2 tra gli operatori sanitari (2,0%). Inoltre, al momento

			del test era improbabile che la maggior parte degli operatori identificati fosse contagiosa, in base ai valori Ct, ai risultati della coltura virale e all'anamnesi dei sintomi.  Figure. Proportion of individuals reporting symptoms in the last month by SARS-CoV-2 PCR status and symptom.
Pinninti S et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa882/5864592	Comparing Nasopharyngeal and Mid-Turbinate Nasal Swab Testing for the Identification of SARS-CoV-2	Confronto tra tamponi nasofaringei e tamponi dei turbinati medi per esecuzione esame molecolare per SARS-CoV-2	40 pazienti ospedalizzati con COVID-19 sono stati arruolati in questo studio prospettico condotto tra il 5 aprile e il 16 maggio 2020, nell’ambito del quale sono stati effettuati esami molecolari contestuali da tamponi nadofaringei (NP e tamponi dei turbinati medi (MT). Entrambi i tamponi sono stati raccolti dallo stesso medico da entrambe le narici. Per quanto riguarda le caratteristiche della popolazione, il 12,5% (5/40) aveva un’età ≤ 18 anni, il 47,5% un'età tra 19 e 64 anni, mentre il 40% (16/20) aveva un'età ≥ 65 anni;

		la maggior parte dei partecipanti allo studio erano uomini (60%, 24/40) e afroamericani (52,5%, 21/40). Per quanto concerne i sintomi, i più frequenti sono risultati dispnea (62,5%), febbre (52,5%), tosse (45%), mialgie (15%), sintomi gastrointestinali (15%) e dolore toracico (12,5%). Solo il 12,5% della coorte non presentava alcuna comorbidità; le comorbidità più frequentemente riportate sono state ipertensione (60%), diabete (45%) e malattie renali croniche (10%). Il 75% di questa coorte ha richiesto cure in terapia intensiva, il 65% ha richiesto ventilazione meccanica. Al momento del censor dei dati, il 7,5% della coorte rimane ancora ricoverato in ospedale e il 15% è deceduto, con un tasso di mortalità globale per 1000 pazienti all'anno pari a 0,41. Il tempo medio intercorso tra il ricovero ospedaliero e la raccolta della prima coppia di tamponi è stato di 4,2 giorni e la seconda coppia di tamponi è stata raccolta a 8,9 giorni. Dei 95 tamponi NP e MT accoppiati testati per SARS-CoV-2 da 40 pazienti, 76 tamponi (80%) NP e 61 (64%) MT sono risultati positivi ($p = 0,02$). Mentre la maggior parte dei tamponi NP iniziali (34/40, 85%) e i corrispondenti tamponi MT (29/40, 73%) sono risultati positivi ($p = 0,53$), significativamente meno tamponi MT raccolti una settimana dopo risultavano positivi (24 / 29, 82% NP vs 13/29, 45% MT; $p = 0,001$). Per esaminare ulteriormente l'associazione tra il tipo di campione e la carica virale, i tamponi NP positivi
--	--	--

			all'esame molecolare sono stati divisi in 2 gruppi in base a valori di Cycle threshold (Ct) ≤ 30 o >30 e sono stati confrontati i risultati dei corrispondenti tamponi MT. Di quelli con campioni NP positivi con $CT \leq 30$, anche la maggior parte dei tamponi MT corrispondenti (50/54, 94%) sono risultati positivi. Al contrario, solo 9/22 (41%) campioni MT di pazienti con tamponi NP positivi con valori $CT > 30$ sono risultati positivi ($p < 0,0001$). In conclusione, questi risultati dimostrano che i tamponi MT sono meno affidabili nel rilevare SARS-CoV-2 in individui con basse cariche virali nel tratto respiratorio superiore.
Navarro-Millàn et al Arthritis & Rheumatology https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41422	Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series	Case series su efficacia di anakinra nel trattamento delle forme severe di COVID-19	Quattordici pazienti con polmonite da COVID-19 grave ed insufficienza respiratoria acuta sono stati inclusi nello studio, undici di loro (78.6%) hanno ricevuto anakinra sottocute. I pazienti, come da protocollo aziendale, effettuavano già terapia con metilprednisolone ed idrossiclorochina. I pazienti trattati con anakinra entro 36 ore dalla comparsa di insufficienza respiratori (inizio precoce) non hanno richiesto ventilazione meccanica (pazienti 1-3, 6, 8, 11) o non hanno necessito di ulteriori cicli (paziente 9). Tutti i pazienti che non hanno necessitato di ventilazione meccanica sono stati poi dimessi. I pazienti che hanno presentato insufficienza respiratoria 4 o più giorni prima di iniziare anakinra (inizio tardivo) hanno invece necessitato di ventilazione meccanica (pazienti 4, 5, 7, 10); in questi pazienti anakinra è stato

			proseguito anche dopo inizio della ventilazione meccanica al fine di facilitare l'estubazione. Due pazienti hanno sviluppato infezioni (pazienti 4 e 7) che hanno portato all'interruzione di anakinra. Tre dei 4 pazienti con inizio tardivo sono stati estubati e 2 sono stati dimessi a casa (pazienti 7 e 10). Come detto, 3 dei 14 pazienti che soddisfacevano i criteri non hanno ricevuto anakinra (pazienti 12-14); tutti erano stati intubati ed hanno ricevuto trattamento con un inibitore di IL-6. Tutti i pazienti presentavano livelli di ferritina superiori a 1.000 ng / mL; durante il follow-up, i livelli di ferritina sono calati ma solo 2 pazienti hanno raggiunto livelli inferiori a 500 ng/mL alla conclusione dello studio. Inoltre, quasi tutti i pazienti presentavano livelli elevati di PCR, che è diminuita durante il follow-up tranne in un paziente che ha sviluppato un'infezione sovrapposta. In conclusione, questa case-series suggerisce che anakinra fornisce il massimo beneficio in pazienti con COVID-19 ed insufficienza respiratoria, quando viene iniziato precocemente e, comunque, prima dell'inizio della ventilazione meccanica.
Neupane K et al Cureus https://www.cureus.com/articles/33872-potential-treatment-options-for-covid-19-a-comprehensive-	Potential Treatment Options for COVID-19: A Comprehensive Review of Global Pharmacological Development Efforts	Review su terapia farmacologica di COVID-19	Review narrativa della letteratura sulle singole strategie terapeutiche per i pazienti con COVID-19, qui riportata senza commento. All'interno del lavoro i singoli farmaci sono separatamente descritti, suddivisi per meccanismo d'azione ; nelle conclusioni, gli autori rimarcano come solo pochi farmaci, come remdesivir e desametasone,

review-of-global-pharmacological-development-efforts			abbiano dimostrato risultati promettenti nel trattamento di COVID-19 in studi preclinici e clinici.
Lavezzo E et al Nature https://www.nature.com/articles/s41586-020-2488-1	Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'	Studio osservazionale di prevalenza (2 timepoint : inizio e fine del lockdown) sulla popolazione del comune di Vo'	Si segnala l'avvenuta pubblicazione dell'articolo già precedentemente commentato dopo la sua presenza sulla piattaforma non « peer-reviewed » medRxiv
Ng KK et al Cureus https://www.cureus.com/articles/32177-acute-respiratory-failure-secondary-to-covid-19-viral-pneumonia-managed-with-hydroxychloroquine/azithromycin-treatment	Acute Respiratory Failure Secondary to COVID-19 Viral Pneumonia Managed With Hydroxychloroquine/Azithromycin Treatment	Case report su efficacia combinazione azitromicina/idrossi cloroquina in COVID-19 critico.	Case report su uomo di 74 anni con polmonite da SARS-CoV-2, ricoverato presso la Terapia Intensiva in seguito ad insufficienza respiratoria acuta. Il paziente presentava comorbidità significative, tra cui una storia di carcinoma polmonare ed esofageo, ictus cerebri con deficit neurologici in esiti, diabete mellito, ipertensione e vasculopatia periferica. Il paziente si presentava in shock settico ed insufficienza respiratoria al momento del ricovero ed ha richiesto intubazione orotracheale e ventilazione meccanica. Alla luce del quadro clinico e delle comorbidità, appare chiaro come il paziente presentasse un rischio altissimo di mortalità. Il paziente è stato trattato con idrossicloroquina e azitromicina, assistenzo, a partire dal quinto giorno di ricovero, ad un marcato miglioramento clinico, con estubazione e trasferimento presso reparto di degenza ordinario. Gli autori riportano, spiegando i meccanismi

			d'azione delle molecole utilizzate, come l'idrossiclorochina e la cloroquina riducano la glicosilazione dei recettori di ACE2, che SARS-CoV-2 utilizza per entrare nelle cellule ospiti. Inoltre, si ipotizza che l'idrossiclorochina riduca la produzione di citochine pro-infiammatorie la cui espressione porti in ultima istanza all'ARDS. Infine, partendo dal presupposto che il virus entra nelle cellule ospiti attraverso l'endocitosi, gli autori spiegano come la cloroquina si accumuli negli endosomi, diminuendo lo spazio disponibile per virus come SARS-CoV-2, aumentando inoltre il pH endosomiale, interferendo così con l'ingresso e l'uscita dei virus dalle cellule ospiti. Riguardo l'azitromicina, gli autori teorizzano che essa abbia un effetto sinergico con idrossiclorochina piuttosto che un effetto diretto. In conclusione, questo caso clinico fornisce prove aneddotiche circa l'efficacia della combinazione di idrossiclorochina e azitromicina in un paziente anziano con COVID-19 con molte comorbidità tipicamente associate a un alto tasso di mortalità.
Weinberger DM et al JAMA Internal Medicine https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2767980	Estimation of Excess Deaths Associated With the COVID-19 Pandemic in the United States, March to May 2020	Studio epidemiologico su eccesso di mortalità negli Stati Uniti nel periodo marzo-maggio 2020	In tutti gli Stati Uniti, ci sono stati 95235 decessi ufficialmente attribuiti a COVID-19 tra il 1 marzo ed il 30 maggio 2020. In confronto, ci sono stati circa 122300 (intervallo di previsione del 95%, 116800-127000) decessi in eccesso durante lo stesso periodo. I decessi attribuiti ufficialmente a COVID-19 rappresentano pertanto il 78% dei decessi in eccesso, lasciando circa un 22% non

		attribuito a COVID-19. La percentuale di morti in eccesso attribuite a COVID-19 varia da uno stato all'altro e appare aumentare nel tempo. A New York City, la mortalità « all cause » è aumentata di 7 volte al culmine della pandemia, per un totale di 25100 (intervallo di predizione del 95%, 24800-25400) morti in eccesso, di cui il 26% non era attribuito COVID-19. Al contrario, nel resto dello stato di New York, l'aumento è stato più moderato (circa 2 volte rispetto al basale) e causando 12300 (intervallo di predizione del 95%, 11900-12700) morti in eccesso. Vi sono stati notevoli aumenti nei tassi di mortalità in molti altri stati, tra cui New Jersey, Massachusetts, Louisiana, Illinois e Michigan, dove il numero di decessi ha considerevolmente superato i livelli previsti. Altri stati, in particolare quelli più piccoli negli Stati Uniti centrali e nel nord del New England, hanno riportato alcuni decessi COVID-19 nei report ufficiali, ma minimo o nessun aumento rilevabile dei decessi. Il divario tra i decessi attribuiti a COVID-19 e i decessi in eccesso per tutte le cause appare variare da uno stato all'altro. Ad esempio, la California ha registrato 4046 decessi dovuti a COVID-19 e 6800 (intervallo di predizione del 95%, 6100-7500) decessi in eccesso, lasciando il 41% dei decessi in eccesso non attribuiti a COVID-19. Il Texas e l'Arizona avevano differenze ancora più ampie, con circa il 55% e il 53% delle morti in eccesso non attribuite a COVID-19,
--	--	--

rispettivamente. Al contrario, ad esempio, di quanto riportato in Minnesota, con solo il 12% non attribuito a COVID-19. Anche in situazioni di ampia disponibilità di test diagnostici, i decessi dovuti a patogeni virali, incluso SARS-CoV-2, possono verificarsi indirettamente attraverso infezioni batteriche secondarie o esacerbazione di comorbidità e quindi « sfuggire » ai conteggi ufficiali. Ci possono anche essere effetti secondari sulla mortalità dovuti a cambiamenti nel comportamento della popolazione causati dalle misure di lockdown. A giudizio degli autori, oltre ai dati ufficiali sulla mortalità da COVID-19, il monitoraggio dell'eccesso di mortalità fornisce uno strumento chiave per valutare gli effetti della pandemia e per avere una più precisa idea della portata della stessa.

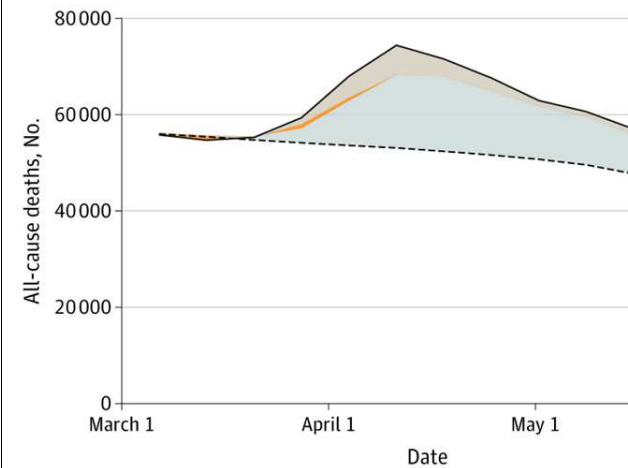


Figure 1. Excess Deaths in the United States From March 1 Through May 30, 2020. The observed number of deaths is indicated by the solid line, and the expected number of deaths, adjusting for seasonality, influenza epidemics, and reporting delays, is indicated by the dashed line. The area between these 2 lines represents the total number of excess deaths: blue-gray (bottom), deaths recorded as due to COVID-19; orange (narrow middle section), additional pneumonia and influenza excess deaths not coded as due to COVID-19; and beige (top), deaths that were not attributed to COVID-19, pneumonia, or influenza.

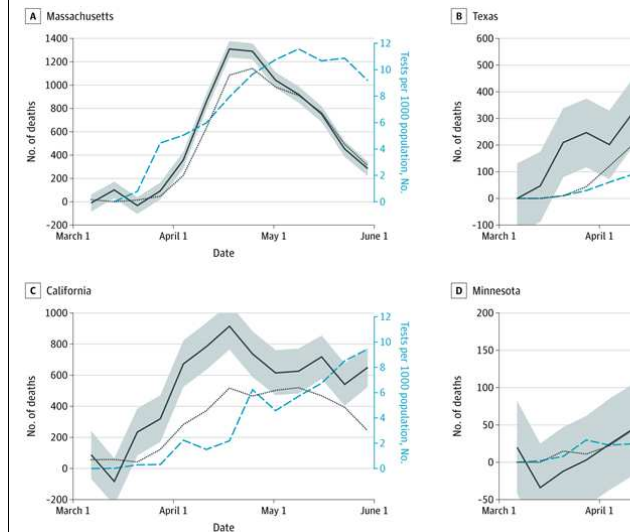
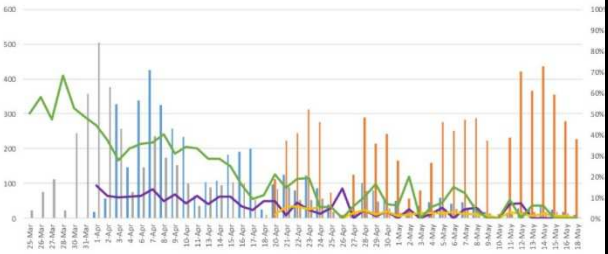


Figure 4. Trends in Excess Mortality Due to All Causes or Reported Deaths Due to COVID-19 From March 1 Through May 30, 2020. Excess deaths due to all causes are indicated by solid black lines; shaded areas are 95% prediction intervals. Reported deaths due to COVID-19 are indicated by dotted black lines. Dashed blue lines indicate the volume of tests performed per 1000 population in that week.

Nagler AR et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa867/5864404	Early Results from SARS-CoV-2 PCR testing of Healthcare Workers at an Academic Medical Center in New York City	Campagna di screening per COVID-19 su operatori sanitari di un centro di NYC	Tra il 25 marzo ed il 18 maggio 2020 sono stati eseguiti 14.764 esami molecolari per SARS-CoV-2 ; in particolare, i tamponi sono stati eseguiti su 4.150 dipendenti sintomatici, 4.362 dipendenti asintomatici che riportavano esposizione a COVID-19 e 6.234 dipendenti asintomatici che dovevano riprendere il lavoro in reparti chiusi durante le fasi critiche dell'epidemia. Il numero di test giornalieri ha raggiunto il picco di 661 il 7 aprile. Da quella data in poi, il numero di test giornalieri eseguiti su dipendenti sintomatici ed asintomatici è costantemente diminuito. Nell'ultima settimana di test (13-18 maggio), ogni giorno, in media, sono stati eseguiti solo 41 tamponi. I tassi di positività tra tutti i gruppi di dipendenti sottoposti a test, sono diminuiti nel tempo. Nel complesso, per i dipendenti sintomatici, il tasso di positività è stato del 33%, con una marcata diminuzione nel corso del tempo ; esso infatti è diminuito dal 51% nella prima settimana di test (25 marzo-31 marzo) al 3% nell'ultima settimana. Il tasso complessivo di positività dei dipendenti asintomatici con riferita esposizione è stato dell'8%, scendendo dal 12% nella prima settimana (1 aprile-7 aprile) allo 0% durante l'ultima settimana. Tutto il personale asintomatico che stava tornando a lavorare nei servizi è stato testato a partire dal 20 aprile con un tasso di positività medio del 3%. Nella prima settimana di test il 5% di questi dipendenti è risultato positivo, ma nell'ultima settimana di test
--	---	---	--

			non sono stati trovati individui positivi. Gli autori sottolineano l'elevato numero di test molecolari effettuato all'interno della campagna di screening. Nonostante l'implementazione di questo screening abbia richiesto grandi sforzi ed ingenti risorse, gli autori sottolineano come il garantire il test agli operatori sanitari sia una necessità, al fine di evitare il propagarsi dell'epidemia all'interno della struttura e, anche, di escludere la malattia in soggetti sintomatici, scongiurando la necessità di quarantena domiciliare. 
Zhang L et al bioRxiv.org https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.12.148726v1	The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity	Studio su mutazione D614G di SARS-CoV-2 e sua relazione con aumentata contagiosità	La proteina spike (S) di SARS-CoV-2 media il legame con il recettore (ACE2) e consente la fusione tra la membrana virale e quella cellulare. La proteina S si protende dalla membrana virale ed è disposta uniformemente sull'intera superficie del virus, dando l'aspetto di una corona. Fin dall'isolamento del virus a fine 2019, sono state identificate diverse mutazioni degli isolati di SARS-CoV-2 in diverse regioni genomiche. Una di queste mutazioni, D614G, codifica una variante della proteina S nella regione terminale carbossilica (C)

		del dominio S1. Questa regione del dominio S1 si associa direttamente a S2. Questa mutazione consiste nell'inserimento di una glicina nel residuo 614 (G614), ed era stata già precedentemente notata e segnalata dato l'allarmante aumento della prevalenza di questa mutazione nei ceppi circolanti. Da una analisi delle sequenze virali disponibili nel database GenBank si può notare come il genotipo G614 non fosse presente nei ceppi isolati a febbraio e fosse stato osservato con bassa frequenza a marzo (26%), aumentando rapidamente ad aprile (65 %) e maggio (70%), facendo presupporre un vantaggio di trasmissione rispetto ai ceppi virale con D614. È stato pertanto ipotizzato che la mutazione D614G promuova una configurazione aperta della proteina S che renda più favorevole l'associazione con ACE2. Negli studi in vitro realizzati dagli autori, i virioni dotati della mutazione G614 esprimevano maggiormente la proteina S sulla propria superficie ed infettavano più facilmente le cellule che esprimevano ACE2 rispetto a quelli con D614. Tuttavia, i virus G614 non mostravano capacità di legame con ACE2 più spiccate e risultavano similmente neutralizzati dal plasma iperimmune rispetto ai ceppi D614. Una domanda che si sono posti gli autori è perché i virus con G614 sembrano essere più trasmissibili senza comportare una notevole differenza nella gravità della malattia. A loro giudizio, è possibile che livelli più elevati di proteina S funzionale
--	--	---

			osservati nei ceppi G614 aumentino la possibilità di trasmissione da ospite a ospite, ma che altri fattori limitino la velocità e l'efficienza della replicazione all'interno dell'ospite. In conclusione, lo studio descrive le conseguenze della mutazione D614G in SARS-CoV-2 ; tale virus mutato appare più contagioso rispetto al wild-type, pur non presentando un aumentata letalità.
Arshad S et al International Journal of Infectious Diseases https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30534-8/fulltext	Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19	Studio su efficacia di idrossiclorochina e/o azitromicina nel trattamento di COVID-19	Complessivamente, 2.541 pazienti sono stati inclusi nelle analisi, con un'età media di 64 anni ; il 51% erano di sesso maschile. Il tempo mediano di follow-up è stato di 28,5 giorni. La maggioranza dei pazienti (52%, n = 1.250) presentava un BMI $\geq$ 30. Il tempo mediano intercorso tra il ricovero e l'inizio della terapia è stato di 1 giorno. I tassi di mortalità sono stati del 18,1% nell'intera coorte, del 13,5% nel gruppo idrossiclorochina, del 20,1% tra i pazienti trattati con idrossiclorochina + azitromicina, del 22,4% nel gruppo azitromicina e del 26,4% nel gruppo che non assumeva nessuno dei due farmaci (p <0,001). La terapia aggiuntiva con corticosteroidi (metilprednisolone e/o prednisone) e tocilizumab è stata somministrata rispettivamente nel 68% e nel 4,5% dei pazienti. La causa primaria di mortalità nei 460 pazienti è stata : insufficienza respiratoria (88%), arresto cardiaco (4%, con intervallo QTc medio dall'ultima lettura ECG 471 ms), insufficienza multiorgano (8%). Nessun paziente ha presentato torsioni di punta. Alla regressione di Cox multivariata, considerando

			il gruppo che non riceveva né idrossiclorochina né azitromicina come riferimento, il trattamento con la sola idrossiclorochina ha ridotto il rischio di mortalità del 66% ($p < 0,001$) mentre il trattamento combinato idrossiclorochina + azitromicina ha ridotto il rischio di mortalità del 71% ($p < 0,001$). Predittori di mortalità sono risultati : età ≥ 65 anni (HR, 2,6 [IC 95%: 1,9, 3,3]), etnia caucasica (HR: 1,7 [IC 95%: 1,4, 2,1]), insufficienza renale cronica (HR, 1,7 [IC 95%: 1,4, 2,1]), ridotto livello di saturazione di O₂ al momento del ricovero (HR, 1,6 [IC 95%: 1,1, 2,2]) e necessità di ventilazione (HR, 2,2 [IC 95%: 1,4, 3,0]). Le analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier hanno mostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza tra i pazienti nel gruppo idrossiclorochina ed in quello idrossiclorochina + azitromicina rispetto ai gruppi che non hanno ricevuto alcun farmaco e quelli che hanno ricevuto solo azitromicina. In conclusione, lo studio mostra un beneficio nel trattamento di COVID-19 dell'idrossiclorochina (associata o meno ad azitromicina).
--	--	--	--

			KAPLAN-MEIER SURVIVAL CURVES BY HYDROXYCHLOROQUINE/AZITHROMYCIN LOGRANK P-VALUE < 0.001 NUMBER AT RISK (IN HOSPITAL) <table><thead><tr><th></th><th>ADMISSIONS</th><th>DAY 7</th><th>DAY 14</th><th>DAY 21</th></tr></thead><tbody><tr><td>BOTH MEDICATIONS</td><td>783</td><td>751 (498)</td><td>675 (219)</td><td>599 (176)</td></tr><tr><td>HYDROXYCHLOROQUINE ONLY</td><td>1202</td><td>1144 (564)</td><td>999 (176)</td><td>783 (176)</td></tr><tr><td>AZITHROMYCIN ONLY</td><td>147</td><td>120 (31)</td><td>108 (8)</td><td>99 (8)</td></tr><tr><td>NEITHER MEDICATION</td><td>409</td><td>317 (117)</td><td>212 (16)</td><td>147 (16)</td></tr></tbody></table>		ADMISSIONS	DAY 7	DAY 14	DAY 21	BOTH MEDICATIONS	783	751 (498)	675 (219)	599 (176)	HYDROXYCHLOROQUINE ONLY	1202	1144 (564)	999 (176)	783 (176)	AZITHROMYCIN ONLY	147	120 (31)	108 (8)	99 (8)	NEITHER MEDICATION	409	317 (117)	212 (16)	147 (16)
	ADMISSIONS	DAY 7	DAY 14	DAY 21																								
BOTH MEDICATIONS	783	751 (498)	675 (219)	599 (176)																								
HYDROXYCHLOROQUINE ONLY	1202	1144 (564)	999 (176)	783 (176)																								
AZITHROMYCIN ONLY	147	120 (31)	108 (8)	99 (8)																								
NEITHER MEDICATION	409	317 (117)	212 (16)	147 (16)																								
Trecarichi EM et al medRxiv.org https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.30.20143701v1	Characteristics, outcome and predictors of in-hospital mortality in an elderly population from a SARS-CoV-2 outbreak in a long-term care facility.	Caratteristiche cliniche ed outcome di una coorte di pazienti anziani con COVID-19	Nello studio vengono analizzati 50 pazienti, con diagnosi di COVID-19, trasferiti in ospedale da una struttura di lungodegenza. L'età media era di 80 anni e 24/50 (57,1%) pazienti erano di sesso maschile. Un totale di 42 (84%) pazienti ha manifestato sintomi, con un tempo medio tra l'inizio dei sintomi e il ricovero in ospedale di 6 giorni, mentre i restanti 8 (16%) pazienti sono rimasti asintomatici. Non si sono registrate differenze significative tra pazienti sintomatici e asintomatici in termini di caratteristiche demografiche e comorbidità specifiche; solo la coesistenza di più di due comorbidità era significativamente più frequente nei pazienti che																									

		presentavano sintomi rispetto a quelli asintomatici (59,5% vs. 12,5%, $P = 0,01$). Il tasso complessivo di mortalità intra-ospedaliera è stato del 32% (16/50), non differendo significativamente tra i pazienti sintomatici e quelli asintomatici (33,3% vs 25%, $P = 0,64$). Un totale di 38 (76%) pazienti hanno ricevuto una terapia di associazione con idrossiclorochina + azitromicina ; inoltre, tutti i pazienti hanno ricevuto terapia anticoagulante. Infine, sulla base del giudizio clinico, in 25 (50%) pazienti è stata somministrata terapia steroidea con metilprednisolone e 2 pazienti sono stati trattati con tocilizumab sottocute. All'analisi di regressione multivariata, predittori significativi di mortalità sono risultati: sodiemia >145 mmol/L (HR 9.12, IC 95% 2,15-38,52; $P = 0,003$), conta dei linfociti <1000 cellule/μL (HR 7,45, 95 % CI 1,81-30,68; $P = 0,005$), patologia cardiovascolare diversa dall'ipertensione (HR 6,41, IC 95% 1,51-27,22; $P = 0,01$) e livelli sierici di IL-6 più alti (pg/mL) (HR 1,005, IC 95% 1.001-1.009; $P = 0.007$). In conclusione, lo studio descrive una coorte di pazienti anziani con COVID-19, registrando una mortalità del 32%. Ipersodiemia, linfocitopenia, alti livelli di IL-6 e patologie cardiovascolari sono risultati fattori associati alla mortalità intra-ospedaliera.
--	--	--

Lehmann CJ et al CID https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa902/5865452	Community Acquired Co-infection in COVID-19: A Retrospective Observational Experience.	Prevalenza di infezioni batteriche in una coorte di pazienti con COVID-19	Un totale di 321 pazienti con COVID-19 sono stati analizzati : l'età media era di 60 anni, 155 (48%) erano di sesso maschile. Di questi, 17 (5%) sono stati ricoverati in terapia intensiva e 22 (7%) sono deceduti. Esami colturali da campioni delle vie respiratorie sono stati effettuati in 66 (21%) pazienti ; esami molecolari per patogeni respiratori virali su 291 (91%), mentre antigenurie per S. pneumoniae e L. pneumophila nelle urine su 236 (74%) e 240 (75%) rispettivamente. La presenza di una coinfezione è stata riscontrata in 12 (3,7%) pazienti, 7 (1,2%) dei quali presentavano infezioni batteriche. Tra i pazienti che hanno effettuato esame colturale da campione delle vie respiratorie, 2/66 (3%) hanno avuto esito positivo. Due pazienti hanno presentato più di una positività : un paziente aveva due agenti patogeni (Staphylococcus aureus e Proteus mirabilis) isolati dalla stessa coltura respiratoria mentre un paziente ha presentato batteriemia da Streptococco e antigene urinario positivo per S. pneumoniae. Per quanto riguarda isolati micotici da campioni delle vie respiratorie, 10 (3%) pazienti avevano isolati di Candida spp. ed un paziente un isolato di Aspergillus fumigatus ; in tutti i casi, questi isolati sono stati considerati colonizzanti dai medici di reparto. Nonostante il basso tasso di coinfezione, l'uso di antibiotici è risultato elevato : 222 (69%) pazienti sono stati trattati con antibiotici. La presenza di coinfezione è risultata
---	---	--	---

			più frequente nei pazienti ricoverati in terapia intensiva (7/17 [41%], $p < 0,005$), ma non tra i non sopravvissuti (2/22 [9%], $p = 0,17$). Sulla base di questi risultati, gli autori sconsigliano l'uso di terapia antibiotica empirica in pazienti con COVID-19 visto il basso tasso di infezioni batteriche concomitanti.
Dufort EM et al The New England Journal of Medicine https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021756	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State	Studio epidemiologico su MIS-C nello stato di New York, USA	Tra il 1 marzo ed il 10 maggio 2020, sono stati osservati 161 pazienti, 99 dei quali rispettavano i criteri per la diagnosi di sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C); 94 pazienti (96%) sono stati testati per l'infezione da SARS-CoV-2 mediante esame molecolare mentre 77 (81%) sono stati sottoposti a test sierologico. In totale, 19 (20%) avevano esame molecolare positivo, 45 (47%) avevano solo esame sierologico positivo, mentre 31 (33%) presentavano sia esame molecolare che esame sierologico positivi. Dei 99 pazienti con MIS-C, 53 (54%) erano maschi. Un totale di 31 pazienti (31%) aveva un'età compresa tra 0 e 5 anni, 42 (42%) avevano un'età compresa tra 6 e 12 anni e 26 (26%) avevano un'età compresa tra 13 e 20 anni. Dei 36 pazienti con una comorbidità preesistente, 29 erano obesi. Tutti i pazienti presentavano febbre al momento del ricovero. Altri sintomi comuni di presentazione sono stati gastrointestinali (80%), dermatologici (62%) e respiratori (40%). Un totale di 36 pazienti (36%) ha ricevuto una diagnosi di malattia di Kawasaki o di malattia di Kawasaki incompleta: il

			48% dei pazienti da 0 a 5 anni, il 43% di quelli da 6 a 12 anni, il 12% di quelli dai 13 ai 20 anni. La temperatura mediana all'ingresso era di 38,3 ° C e la saturazione di ossigeno mediana era del 98%. Complessivamente, 79 pazienti (80%) sono stati ricoverati in un'unità di terapia intensiva (ICU) (tempo mediano dal ricovero all'ingresso in terapia intensiva <1 giorno) e 10 (10%) hanno necessitato di ventilazione meccanica. Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi al ricovero in ospedale è stato di 4 giorni. Durante il ricovero, è stato effettuato almeno un ecocardiogramma in 93 pazienti (94%); 51 (52%) avevano un certo grado di disfunzione ventricolare, 32 (32%) avevano versamento pericardico e 9 (9%) avevano un aneurisma dell'arteria coronarica. La morte è avvenuta in due bambini da 0 a 12 anni. Per quanto riguarda l'associazione con la curva epidemica di COVID-19, il picco nel numero di casi MIS-C ha seguito il picco nel numero di casi di COVID-19 con una latenza di 31 giorni. Dal 1 marzo al 10 maggio 2020, l'incidenza di COVID-19 è stata di 322 per 100.000 persone di età inferiore ai 21 anni e l'incidenza di MIS-C è stata di 2 per 100.000 persone di età inferiore ai 21 anni età. In conclusione, la MIS-C si presenta come una severa complicanza in pazienti pediatrici con COVID-19 e la sua curva di incidenza sembra replicare quella di COVID-19 con una latenza di circa 1 mese.
--	--	--	--

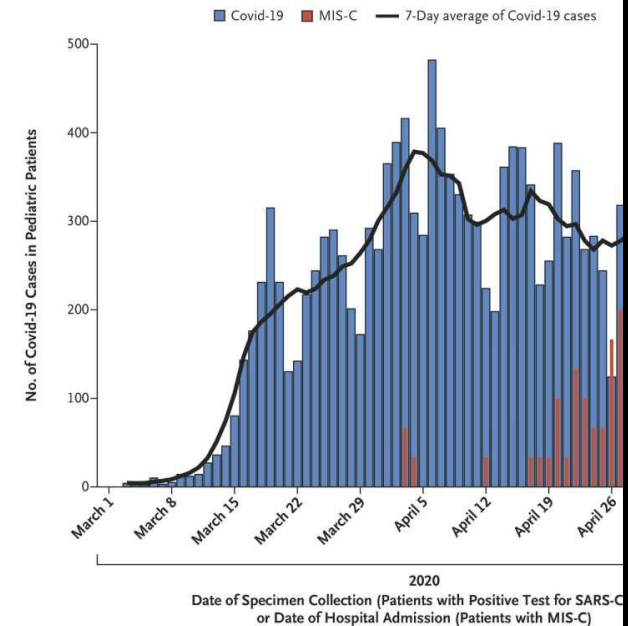


Figure 2. Pediatric Cases of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) and of MIS-C. All data are for patients younger than 21 years of age in New York State from March through May, 2020. Covid-19 was defined by a positive test for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Abdel-Mannan O et al

JAMA Neurology

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2767979>

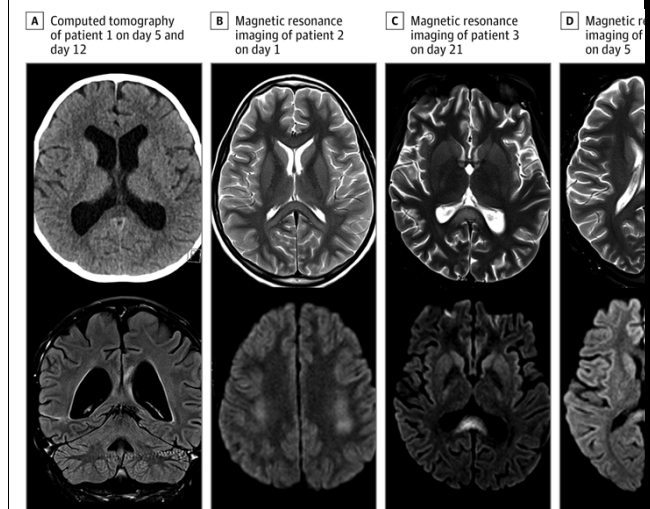
Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children

Sintomi e reperti radiologici in pazienti pediatrici con COVID-19

Cinquanta bambini hanno presentato un'infezione da SARS-CoV-2 durante il periodo di studio. Di questi, 27 avevano quadri clinici compatibili con la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C). Un totale di 4 pazienti (14,8%) con sindrome infiammatoria multisistemica hanno avuto un coinvolgimento neurologico. L'età media all'inizio dei sintomi era di 12 anni. I sintomi neurologici includevano encefalopatia (n = 4), mal di testa (n = 3), segni del tronco cerebrale con disartria o

		disfagia (n = 2), meningismo (n = 1) e atassia cerebellare (n = 1). Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico è stato osservato in tutti i pazienti, con debolezza muscolare prossimale globale (n = 4) ed iporiflessia (n = 2). Le manifestazioni sistemiche includevano febbre (n = 4), shock cardiovascolare (n = 4), rash cutaneo (n = 4) e dispnea (n = 2). Tutti i pazienti hanno richiesto la ventilazione meccanica e l'ammissione in terapia intensiva per shock cardiovascolare (n = 4) e / o scompenso respiratorio (n = 1). La permanenza mediana in terapia intensiva è stata di 6,5 giorni e la durata della ventilazione meccanica è stata di 5 giorni. Nei 2 pazienti cui è stata effettuata rachicentesi, i campioni di liquor erano acellulari con livelli normali di proteine e glucosio, risultati negativi per bande oligoclonali e risultati negativi per colture batteriche e PCR virali e batteriche (inclusa PCR per SARS-CoV-2). Sono stati osservati cambiamenti del segnale nello splenium del corpo calloso (SCC) in tutti e 4 i pazienti. In 3 bambini sono state osservate lesioni iperintense T2. Non è stato osservato alcun coinvolgimento del midollo spinale. L'elettroencefalogramma (effettuato su 3 pazienti) ha mostrato un lieve eccesso di attività lenta nei pazienti testati. Gli studi di conduzione nervosa e l'elettromiografia hanno mostrato lievi cambiamenti miopatici e neuropatici in tutti e 3 i pazienti testati. Tre pazienti hanno ricevuto terapie immunomodulanti nell'ambito della
--	--	--

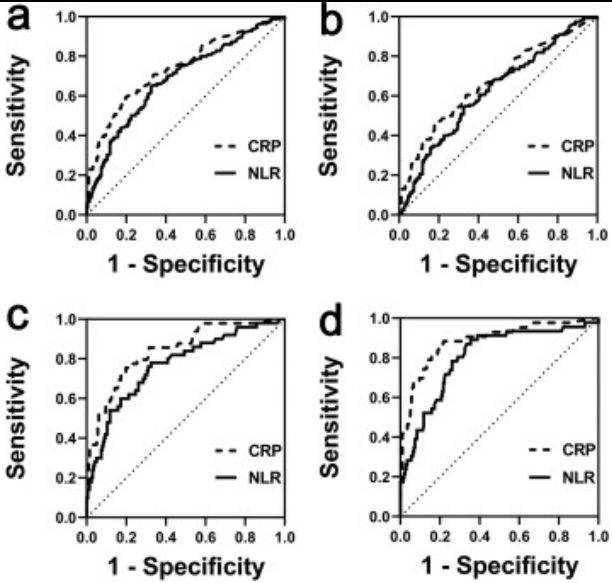
gestione della MIS-C : metilprednisolone per via endovenosa (n = 2), desametasone (n = 2), immunoglobuline endovena (n = 2), anakinra (n = 2) e rituximab (n = 1). Dopo un follow-up mediano di 18 giorni, due pazienti si sono completamente ripresi e sono stati dimessi dall'ospedale rispettivamente dopo 11 e 18 giorni, autonomi nella mobilità. I restanti 2 pazienti sono stati dimessi dall'unità di terapia intensiva e rimangono ricoverati in reparti di degenza ordinaria.



A, Computed tomography image of patient 1 on day 5 (top), during intensive care admission, showing hypodensity of the splenium of the corpus callosum (SCC). Coronal fluid-attenuated inversion recovery performed on day 12 (bottom) shows resolution of the changes previously seen on computed tomography, with persistent signal changes in the genu and SCC without restricted diffusion (not shown). B, Axial T2 magnetic resonance image of patient 2 on day 1, showing signal changes of the genu and SCC (top) and bilateral centrum semiovale with restricted diffusion (bottom). Repeated imaging on day 6 (not shown) demonstrated resolution of the restricted diffusion, with minimal signal changes remaining on T2-weighted imaging. C, Axial T2 magnetic resonance imaging of patient 3 on day 21, showing hyperintensities (top) with restricted diffusion (bottom) in the SCC and bilateral centrum semiovale (not shown). D, Axial T2 magnetic resonance imaging of

			patient 4 on day 5 (top), showing signal change in the SCC with mild restricted diffusion (bottom).
Cheng B et al Clinical Microbiology and Infection https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30379-7/fulltext	Predictors of progression from moderate to severe COVID-19: a retrospective cohort	Predittori di peggioramento clinico in una coorte di pazienti con COVID-19	In questo studio sono stati reclutati 456 casi di COVID-19 di forma moderata ; per quanto riguarda l'andamento clinico dei pazienti, il 44,96% (205/456) non è progredito, il 33,99% (155/456) dei pazienti è peggiorato verso una forma severa, il 10,96% (50/456) dei pazienti è peggiorato verso una forma critica ed il 10,09% (46/456) dei pazienti è deceduto. L'età media dei pazienti era di 54,97 anni e più della metà dei pazienti erano donne (245/456, 53,73%). Rispetto ai pazienti senza progressione, i pazienti con prognosi sfavorevole erano significativamente più anziani, con maggiori probabilità di avere comorbidità. Numerose variabili sono risultate significativamente associate ad una prognosi sfavorevole : una conta linfocitaria inferiore, livelli più alti di proteina C-reattiva (PCR) e procalcitonina ed un maggior rapporto neutrofili / linfociti (NLR). Il trattamento antivirale (ribavirina, arbidolo e lopinavir / ritonavir) è stato il trattamento più comune per i casi moderati (437/456, 95,83%), seguito dal trattamento antibiotico (cioè cepalosporine e chinoloni; 369/456, 80,92%) e glucocorticoidi (226/456 pazienti, 49,56%). Il tempo mediano tra l'insorgenza della malattia ed il ricovero era di 7 giorni in tutti i pazienti e non differiva

			significativamente tra i due gruppi ($p > 0,05$). E' stato riscontrato che età avanzata (> 45 anni) (OR = 1.885, IC 95% 1.094-3.249, $P = 0.022$), genere maschile (OR = 2.314, IC 95% 1.385-3.287, $P = 0.001$), NLR superiore al momento del ricovero (OR = 1,032, IC 95% 1,042-1,230, $P = 0,004$) e PCR più elevata al ricovero (OR = 3,017, IC 95% 1,941-4,690, $P < 0,001$) risultavano associati ad un aumento delle probabilità di prognosi sfavorevole. Inoltre, età avanzata, sesso maschile, un elevato rapporto NLR, un valore di procalcitonina maggiore di 0,5 ng / ml ed un valore di PCR maggiore di 6,0 mg / l al momento del ricovero sono stati associati ad un aumento delle probabilità di morte. Nel modello con curve ROC, l'AUC del rapporto NLR e della PCR nel predire la progressione critica era pari a 0,77 (IC 95% 0,694-0,846, $P < 0,001$) e 0,84 (IC 95% 0,780-0,905, $P < 0,001$), con un valore di cut-off di 2,79 e 25,95 mg / l, rispettivamente. Inoltre, l'AUC degli stessi parametri nel predire la mortalità era pari a 0,81 (IC 95%, 0,732-0,878, $P < 0,001$) e 0,89 (IC 95% 0,825-0,946, $P < 0,001$), con un valore di cut-off di 3,19 e 33,4 mg / l, rispettivamente. In conclusione, età, sesso ed i valori del rapporto NLR e della PCR al momento del ricovero sono risultati associati a prognosi sfavorevole in pazienti con COVID-19 moderato. I livelli di rapporto NLR e PCR al momento del ricovero tendono ad essere un buon predittore di progressione critica e morte.
--	--	--	--

			 ROC curves of NLR and CRP in patients with moderate COVID-19. (a): ROC curve of NLR and CRP in predicting total poor prognoses; (b): ROC curve of NLR and CRP in predicting severe progression; (c): ROC curve of NLR of patients in predicting critical progression; (d): ROC curve of NLR and CRP in predicting death. Total poor prognoses, moderate cases progress to severe, critical cases or death; NLR, neutrophil-lymphocyte ratio. CRP, C-reactive protein.
Bianchetti et al., J Nutr Health Aging. 2020 https://link.springer.com/article/10.1007/s12603-020-1389-1	CLINICAL PRESENTATION OF COVID19 IN DEMENTIA PATIENTS	Ruolo della demenza come fattore di rischio per mortalità in soggetti ricoverati per Covid19	Su 627 soggetti affetti da polmonite da Covid19 13.1 avevano ricevuto diagnosi di demenza. Il sintomo di esordio più frequente è stato il delirio. L'atipicità dell'esordio può ritardare il riconoscimento della malattia. La mortalità è risultata pari al 62.2% rispetto al 26.2 dei soggetti non dementi

Ma et al., DOI: 10.14309/ajg.0000000000000691	COVID-19 and the Digestive System	Revisione sistematica degli studi condotti su Covid-19 relativamente all'apparato gastrointestinale e fegato	Gli studi dimostrano il coinvolgimento clinico e patologico dell'apparato gastro enterico. La presenza del virus nelle feci suggerisce che il virus si può replicare ed essere presente nel tratto intestinale. Il meccanismo del danno intestinale è legato all'espressione del recettore ACE 2, quindi il virus interferisce con l'assorbimento del triptofano dal momento che questo richiede la presenza di ACE2 intestinale per regolare l'espressione ed il trasporto aminoacidico. Inoltre la tempesta citochinica associata a Covid-19 può determinare una risposta infiammatoria ed una disfunzione multiorgano con il coinvolgimento dell'intestino. Esiste anche un danno a livello epatico che è testimoniato dall'incremento degli enzimi.
Cappello et al., https://doi.org/10.3390/jcm9072038	Does SARS-CoV-2 Trigger Stress-Induced Autoimmunity by Molecular Mimicry? A Hypothesis	Ipotesi che SARS COV2 possa stimolare una risposta autoimmune attraverso la molecular mimicry	Partendo dall'osservazione che i virus possano generare fenomeni di moleculare mimicry nell'ospite gli autori propongono l'ipotesi che il virus induca anticorpi alcuni dei quali cross reagiscono con antigeni dell'ospite stimolando fenomeni autoimmunitari con effetti devastanti in vari tessuti e organi. L'interesse di questa ipotesi se confermata è di poter indirizzare meglio la strategia terapeutica per bloccare questa reazione

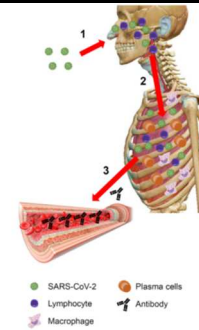


Figure 1. COVID-19 at an overview. (I) The virus enters the body through the upper respiratory tract and invades the respiratory mucosa covering the nasal cavity, the pharyngeal sinuses, and the trachea. Here it replicates and encounters immune cells. The immune system, via the Waldeyer's ring, recognizes viral antigens activating innate immunity. (II) If the virus is not eradicated at this stage, it reaches the lower airways and enters the bloodstream through the respiratory barrier. The architecture of the primary pulmonary lobules is rapidly subverted by the violent inflammatory response, including both innate and adaptive immunoreactive activation (lymphocytes, macrophages, plasma cells, etc.). (III) Plasma cells produce antibodies that by the bloodstream (the lung is a highly vascularized organ) can travel throughout the body. (The image of the human body is a courtesy of Visible Body Atlas). SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

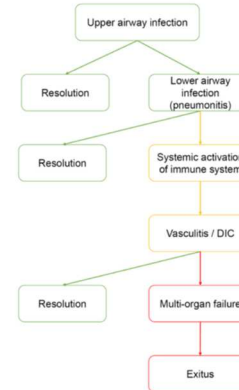


Figure 2. Natural history of COVID-19. The virus enters by the upper airways (nasal cavities). At this stage, the disease can be asymptomatic, paucisymptomatic or produce symptoms such as fever, cough, anosmia, ageusia, and shortness of breath. Many subjects heal spontaneously. However, in a limited number of subjects the virus moves down to the lower airways, causing severe pneumonia. It is not clear why some patients develop pneumonia and other do not. However, cold weather, high humidity, and severe pollution can be considered predisposing factors because they may favor virus vitality outside the body and inflammatory status inside the airways. Most of the patients with pneumonia manage to heal (for example, by ex-juvantibus therapies, such as hecizumab or hydroxychloroquine), however, some of them develop severe complications, i.e., a generalized activation of the immune system manifested as vasculitis, disseminated intravascular coagulation (DIC), and other signs and symptoms of autoimmunity. At this point, the risk of developing a multiorgan failure (MOF) is high, and the patient may die.

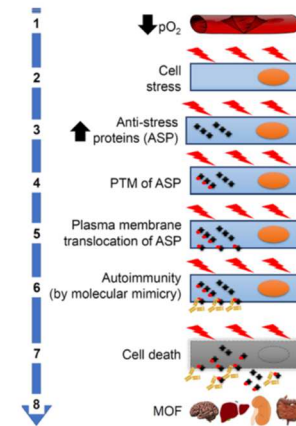


Figure 3. Pathogenesis of systemic complications of COVID-19. Molecular mimicry could be the cause of aggravation of COVID-19 patients through its participating in crucial steps of the pathogenic cascade. (1) Severe pneumonia causes a decrease in partial oxygen pressure (pO_2). (2) This in turn causes cellular stress and increased synthesis of proteins (including antistress proteins, ASP). (3) ASP accumulates in the cytosol. (4) ASP undergoes post-translational modifications (PTM). (5) Modified ASP migrate to the plasma cell membrane. (6) ASP antigenic epitopes shared with SARS-CoV-2 proteins (molecular mimicry) become accessible on the outer surface of the cells to cross-reactive antiviral antibodies, which act as autoantibodies and cause autoimmunity. (7) Autoimmunity mechanisms damage and kill the host's cells. (8) This kind of cell death occurs in many organs causing multiorgan failure (MOF).

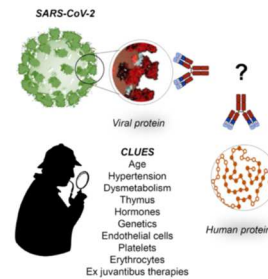


Figure 4. Working hypotheses. The establishment of generalized signs and symptoms of immune system activation indicates a serious aggravation of the COVID-19, which may be irreversible without proper medical intervention. Even with prompt medical intervention, the disease may follow its course and cause death. At the moment, there is no specific therapy for COVID-19, but clinicians use an *ex juvantibus* therapy based on anti-inflammatory drugs such as tocilizumab (that inhibits IL-6) and hydroxychloroquine (inhibits IL-1 and TNF- α); it is noteworthy that both drugs are used with success in autoimmune diseases. We hypothesize that, at the basis of the generalized activation of the immune system, there are molecular mimicry phenomena: the antibodies produced against the virus could turn into autoantibodies against cross-reactive proteins expressed on human cells, causing autoimmunity with cell destruction. What proteins? Which cells? What are the predisposing factors? Furthermore, can there be protective factors? All of these are open questions now, although there are several clues that show directions for research in the immediate future.

--	--	--	--