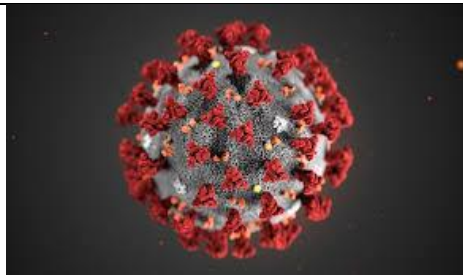




**Approccio pragmatico
alla diagnosi
di polmonite da SARS-CoV-2
[COVID-19]**



Documento Nazionale

Sommario

<i>Introduzione</i>	3
<i>Diagnosi microbiologica: RT-PCR virale</i>	4
<i>Polmonite da COVID-19: descrizione dei quadri TC torace</i>	5
<i>Classificazione delle immagini TC della polmonite da COVID-19</i>	9
<i>Performance diagnostica della RT-PCR e della TC torace nella diagnosi di polmonite da COVID-19</i>	10
<i>Ruolo dell'ecografia del torace nei pazienti con polmonite da COVID-19</i>	12
<i>Ruolo della determinazione degli anticorpi nei pazienti con polmonite da COVID-19</i>	15
<i>Proposte per la gestione dei pazienti con polmonite e test per RT-PCR negativa</i>	16
<i>Approccio diagnostico clinico-radiologico</i>	17
<i>Gold standard – Flow-chart</i>	18
<i>Gestione in Pronto Soccorso</i>	19
<i>Conclusioni</i>	20
<i>Bibliografia</i>	21

A cura di:

Adriano Vaghi, Milano

Massimo Calderazzo, Catanzaro

Mauro Carone, Bari

Marco Confalonieri, Trieste

Fabrizio Dal Farra, Bassano del Grappa (VI)

Marco Dottorini, Perugia

Stefano Gasparini, Ancona

Venerino Poletti, Forlì-Aarhous

Teresa Renda, Firenze

Raffaele Scala, Arezzo

Lina Zuccatosta, Ancona

Grafica e Pubblicazione
AIPO Ricerche Ed. - Milano
edizioni@aiporicerche.it

Versione del 29 Aprile 2020

Questo documento è disponibile su <http://www.aiponet.it>
È possibile stampare tutte le copie di questo documento gratuitamente.

Copyright © 2020 AIPO – ITS

Introduzione

Il virus COVID-19 o SARS-CoV-2 è caratterizzato da una elevata contagiosità e capacità di diffondere per via aerea nell'ambiente; questo spiega l'estrema pericolosità della presenza di soggetti COVID-19 positivi in fase sintomatica¹ in spazi confinati senza che siano state messe in opera tutte le possibili misure di protezione atte a difendersi dal contagio.

Una delle possibili concause dell'esplosione dell'epidemia da coronavirus, in assenza di una precoce identificazione dei soggetti infettati, è stata la presenza di soggetti COVID-19 positivi non riconosciuti come tali nelle strutture comunitarie ed in particolare in quelle sanitarie. D'altra parte a fine gennaio, in coincidenza del picco di diffusione influenzale, non era possibile differenziare un quadro influenzale da uno simil influenzale causato da infezione da COVID-19 in particolare in soggetti anziani, pertanto tali pazienti sono stati ricoverati, correttamente dal punto di vista dei percorsi fino ad allora adottati, in aree comuni^{2,3}. Paradossalmente lo stesso problema si può porre anche oggi che abbiamo imparato a riconoscere la pericolosità del COVID-19 in seguito al mancato riconoscimento di soggetti con polmonite che si presentano in Pronto Soccorso.

I criteri diagnostici della polmonite da COVID-19 infatti prevedono che siano presenti una radiografia, o meglio una TC del torace, che dimostri la presenza di un addensamento polmonare mono o bilaterale, e un test genomico, RT-PCR (*real-time reverse transcription polymerase chain reaction*) per COVID-19, positivo che indentifichi la causa etiologica della polmonite⁴. Questo assunto, per quanto corretto dal punto di vista scientifico, pone dei problemi sanitari non indifferenti in quanto la sensibilità degli esami genomici atti ad individuare la presenza del virus, tipicamente la RT-PCR, è medio bassa e stimabile attorno al 60%^{5,6} per cui è inevitabile che ci possano essere dei soggetti falsi negativi che in assenza di una chiara diagnosi virologica potrebbero essere ricoverati in aree di degenza comune e rappresentare una importante fonte di contagio. E' pertanto necessaria una verifica pragmatica dell'approccio diagnostico alla polmonite da COVID-19, in particolare nei soggetti che hanno un'elevata probabilità di essere infettati da COVID-19 ma presentano un primo test RT-PCR negativo, in un momento caratterizzato da una situazione epidemica critica e da una elevata circolazione del virus che modifica profondamente l'epidemiologia delle malattie infettive polmonari. A tal fine è utile analizzare la *performance* e i limiti dei test diagnostici che utilizziamo per porre diagnosi di polmonite da COVID-19, RT-PCR virale, TC torace, ecografia torace e ricerca degli anticorpi, poter adottare un comportamento clinico più efficace nei confronti di questi pazienti.

Diagnosi microbiologica: RT-PCR virale

RT-PCR è un test che consente la determinazione qualitativa degli acidi nucleici del virus SARS-CoV-2 e viene comunemente utilizzato per ricercare la presenza del virus nelle vie aeree superiori. Il test può essere effettuato prelevando il materiale biologico mediante un tampone nasofaringeo o, come alternativa di seconda scelta, possono essere utilizzati i tamponi orofaringei o quelli nasali effettuati a livello del turbinato medio e il lavaggio ed aspirato nasale^{7,8}. Possono anche essere utilizzati campioni biologici provenienti dalle basse vie aeree come l'espettorato, l'aspirato bronchiale, il liquido del lavaggio bronchiolo alveolare o altri campioni biologici come feci, urine, sangue. Il materiale biologico deve essere riposto in un contenitore con un medium per trasporto del virus o con della soluzione salina sterile e conservato a 2-8 gradi centigradi e rapidamente analizzato^{7,8}. Per effettuare il test si utilizza un set di tre primer e sonde che consentono di individuare tre regioni del nucleocapside (N) e un primer e una sonda per individuare RNase P umano (RP). RNA isolato dai campioni è trascritto in modo inverso in una catena di DNA (cDNA) e successivamente amplificato utilizzando una strumentazione che è in grado di leggere la presenza di RNA virale mediante l'intensità del segnale di fluorescenza⁸. L'RNA del SARS-CoV-2 è solitamente riscontrabile in campioni biologici provenienti dalle vie aeree durante le fasi acute dell'infezione. Risultati positivi indicano la presenza del virus che deve essere correlata con altri test diagnostici e la storia clinica al fine di definire lo stato infettivo del paziente. Una positività per coronavirus non esclude una possibile coinfezione batterica o di altri virus. Ovviamente il riscontro del virus non definisce di per sé la causa della patologia. Un risultato negativo non esclude una infezione da SARS-CoV-2 e quindi non dovrebbe essere utilizzato da solo per prendere delle decisioni cliniche. I risultati negativi infatti devono essere integrati con le informazioni provenienti dalla storia del paziente e con informazioni laboratoristiche, strumentali ed epidemiologiche. La ripetizione del test, a distanza di giorni in un caso sospetto, aumenta la probabilità di confermare la presenza dell'infezione⁹. Da sottolineare inoltre che negli stessi soggetti la positività del tampone orofaringeo è inferiore a quella del tampone nasofaringeo¹⁰. I fattori che possono incidere sulla falsa negatività del test sono numerosi: sede del prelievo, non corrette modalità del prelievo, problemi di conservazione durante il trasporto, bassa carica virale, problemi tecnici durante la processazione del campione in laboratorio⁸.

Polmonite da COVID-19: descrizione dei quadri TC torace

La presenza documentabile, con RX o meglio con TC, di polmonite in pazienti con infezione da COVID-19 aumenta parallelamente alla gravità dei sintomi e alla durata della sintomatologia.

Circa il 18% dei pazienti con sintomatologia lieve ha infatti una RX o una TC normale ma questa quota si riduce al 3% nei soggetti che presentano sintomi gravi⁹. In una serie di 121 pazienti sintomatici dopo 2 giorni dall'esordio dei sintomi la positività della TC per addensamenti polmonari è solo del 56% mentre aumenta al 91% dopo 3-5 giorni ed è 96% dopo 6-12¹¹⁻¹⁵. I quadri radiologici cosiddetti "tipici"^{16,17} comprendono: aree a vetro smerigliato bilaterali con o senza aree di consolidazione con distribuzione periferica, posteriore, diffusa e prevalente ai lobi inferiori. Le aree a vetro smerigliato sono state frequentemente descritte come rotondeggianti nel cui contesto, solitamente alcuni giorni dopo la loro comparsa, possono svilupparsi immagini con un pattern del tipo "crazy paving" (accentuazione delle linee intralobulari); nelle aree a vetro smerigliato possono anche essere presenti micro ectasie vascolari come espressione di fenomeni microtrombotici^{11,12,15,17-20} (Figura 1).

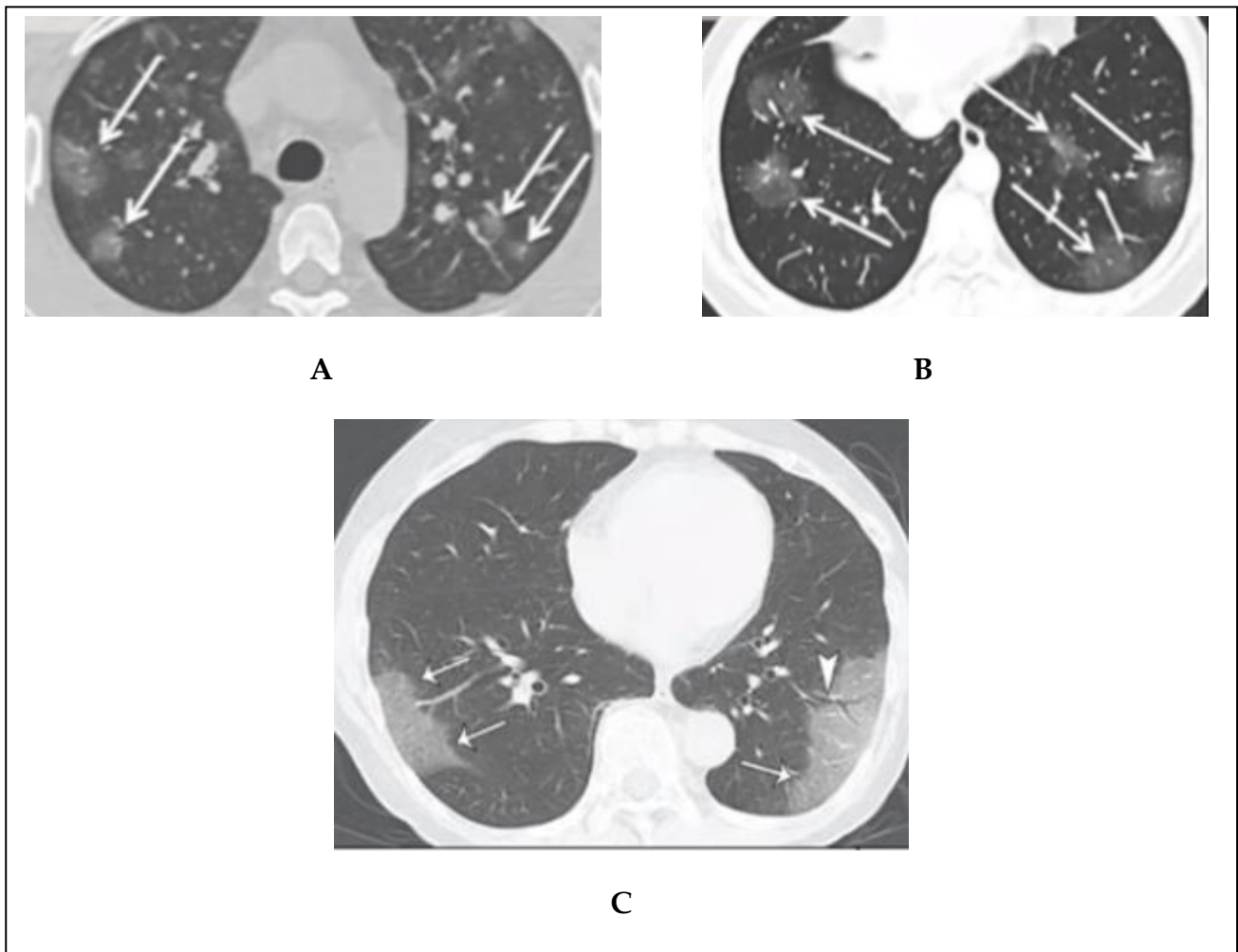
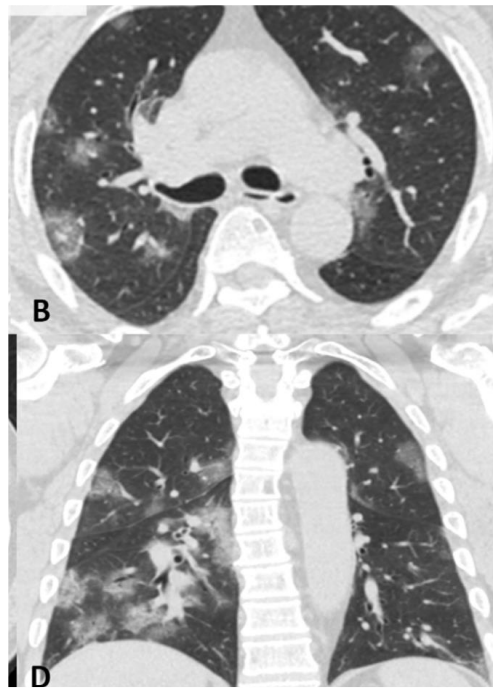
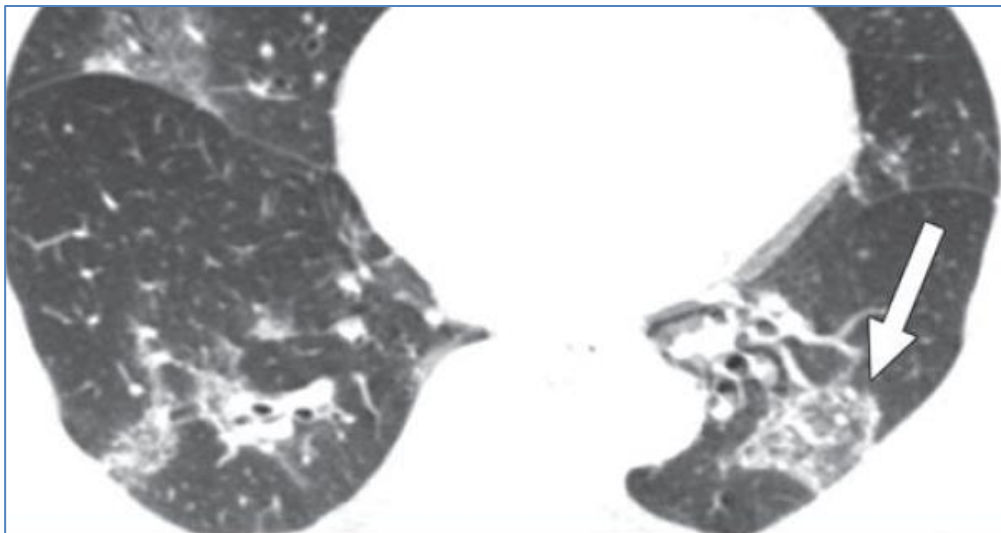


Figura 1 - Alcune immagini radiologiche dei quadri tipici della polmonite da COVID-19 nelle fasi iniziali^{11,18}. Aree multifocali a vetro smerigliato (*ground glass opacity*: GGO) rotondeggianti (A e B). Aree GGO bilaterali periferiche sub mantellari (C).

Nelle fasi più avanzate della malattia aumentano le aeree consolidative così come compaiono i “segni dell’atollo” che sono solitamente assenti all’esordio del quadro radiologico ^{14,21,22} (Figure 1-3).



A



B

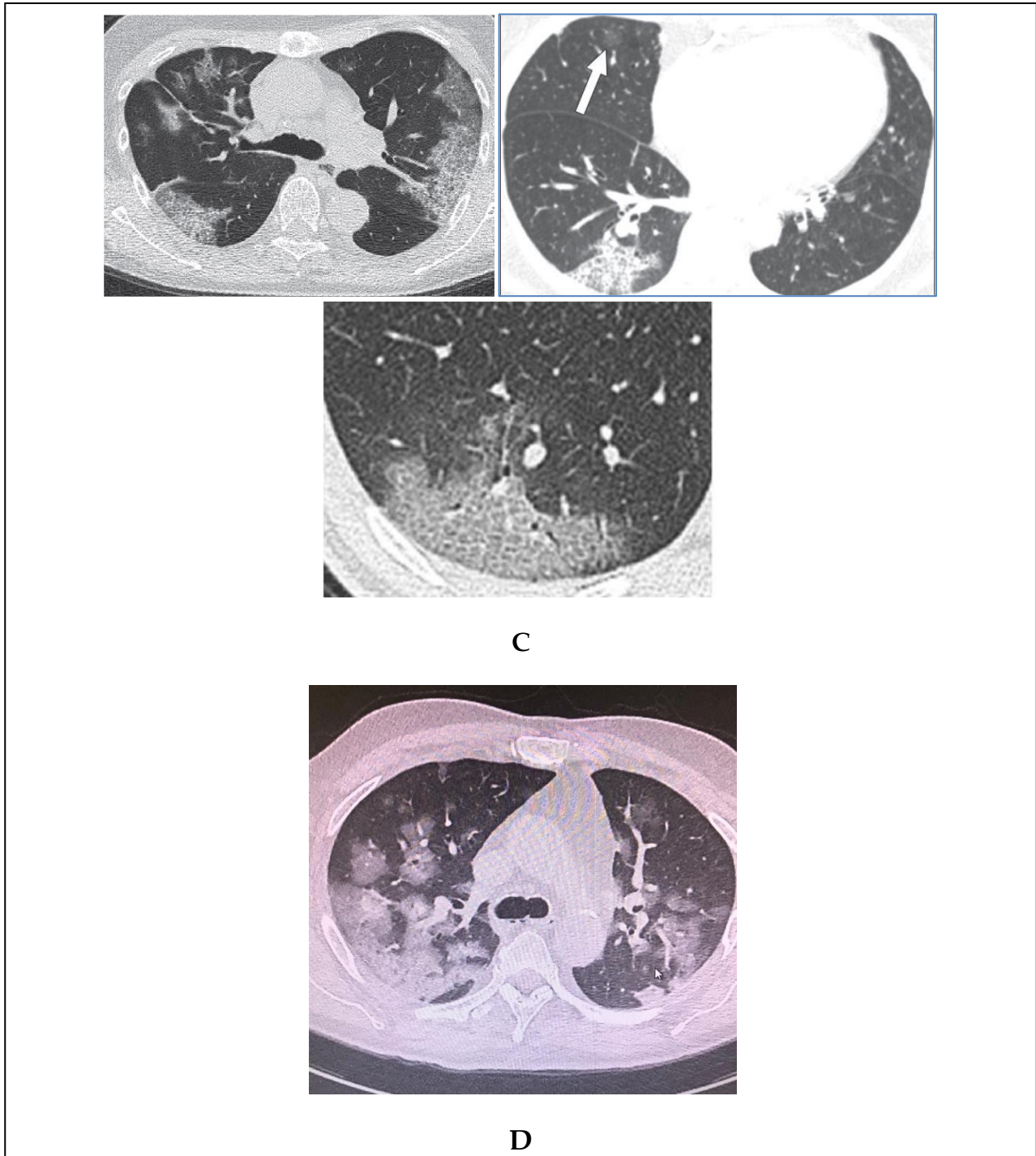


Figura 2 - Alcune immagini radiologiche di quadri tipici della polmonite da COVID-19 solitamente successivi alla fase iniziale^{12,15,17,19}. TC di uomo di 77 anni in cui si osservano addensamenti rotondeggianti tipo GGO bilaterali multifocali periferici con minime aree addensative (A). TC del torace di un paziente con polmonite da COVID-19 in cui è presente il “segno dell’atollo” indicato con una freccia (B). Area a vetro smerigliato periferico nel cui contesto sono visibili ispessimenti intralobulari ed interlobulari (*pattern crazy paving*) (C). TC torace effettuata dopo 4-8 giorni dall’esordio dei sintomi. Sono presenti aree a vetro smerigliato bilaterali rotondeggianti e in parte confluenti con iniziali aree consolidative e ispessimento dei setti intralobulari (D).

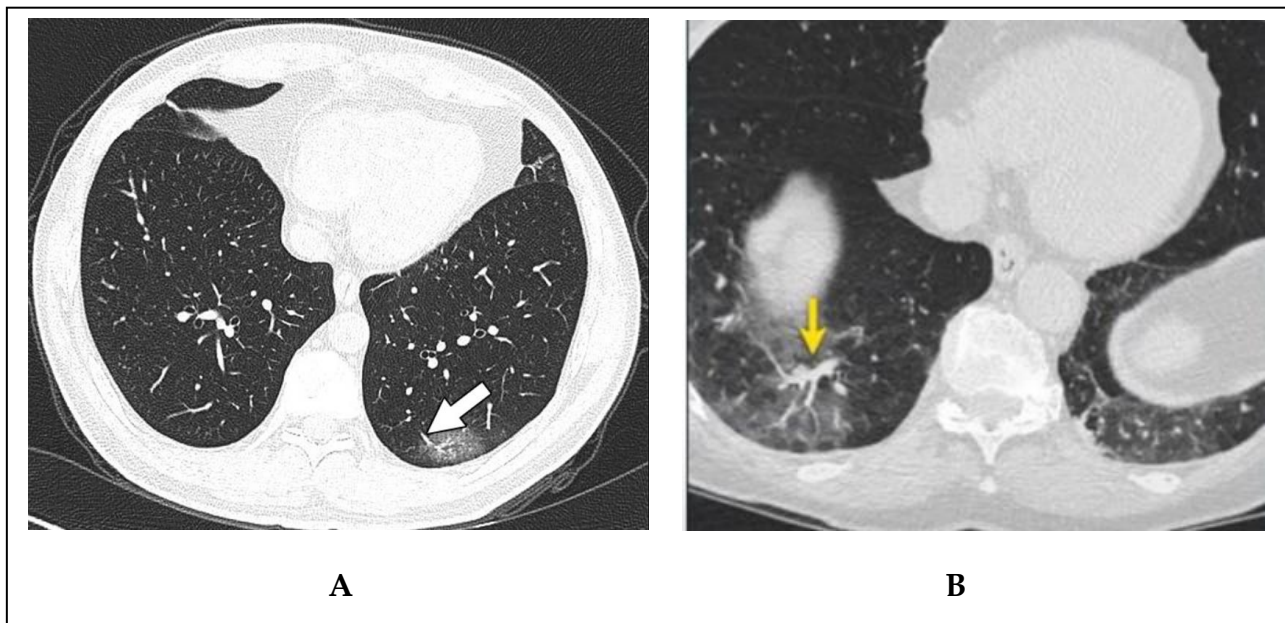


Figura 3 - Nel contesto delle aeree GGO, anche nelle fasi iniziali, possono essere presenti delle ectasie vascolari probabili espressioni di microtrombosi dei vasi polmonari (A – B)^{12,20}.

Recentemente la Società Americana di Radiologia¹⁷ ha proposto la descrizione di quadri radiologici TC che si associano con (A) una elevata probabilità ad una infezione polmonare da COVID-19, in cui sono sintetizzati i segni cosiddetti “tipici” precedentemente descritti, quadri radiologici correlati con una (B) probabilità intermedia per un’infezione da COVID-19 (quadri radiologici indeterminati ma suggestivi) in cui sono presenti: piccole aree a vetro smerigliato non rotondeggianti e senza distribuzione periferica. Le aree a vetro smerigliato possono essere diffuse o monolaterali o peri ilari con o senza consolidazioni associate.

Quadri radiologici atipici (C), non comunemente presenti in pazienti COVID-19 positivi, che suggeriscono altre cause infettive o diagnosi alternative ed in cui sono evidenziabili: assenza di quadri radiologici precedentemente descritti come tipici o indeterminati. Consolidazioni isolate o segmentali che possono essere o più o meno associate ad aree a vetro smerigliato. Noduli centrolobulari, cavitazioni polmonari o immagini di “tree in bud”, di “impatto mucoide” e di ispessimento bronchiale o bronchiolare, così come di linfadenopatie e versamenti pleurici (Tabella 1).

Classificazione delle immagini TC della polmonite da COVID-19

Tabella 1

<p style="text-align: center;">QUADRO RADIOLOGICO TIPICO</p>	<p>Immagini radiologiche dotate della maggior specificità nell'individuare una polmonite da COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ GGO, periferiche, bilaterali, senza consolidazioni o ispessimento intralobulare (crazy paving) ➤ GGO multifocali di morfologia rotondeggiante con o senza consolidazioni o ispessimenti intralobulari (crazy paving) ➤ Segno dell'atollo, visibile solitamente nelle fasi avanzate.
<p style="text-align: center;">QUADRO RADIOLOGICO INDETERMINATO</p>	<p>Immagini radiologiche non specifiche per polmonite da COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Assenza di immagini tipiche e: ➤ Aree GGO multifocali, diffuse, periferiche o unilaterali senza o con aree di consolidamento che non hanno specifica distribuzione non rotondeggianti e non periferiche. ➤ Piccole aree GGO non rotondeggianti e non periferiche.
<p style="text-align: center;">QUADRO RADIOLOGICO ATIPICO</p>	<p>Immagini radiologiche non segnalate o non comunemente segnalate nella polmonite da COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Assenza di immagini tipiche o indeterminate ➤ Presenza di: <ul style="list-style-type: none"> • consolidazioni segmentali o lobari isolate senza GGO • piccoli noduli centrolobulari ("tree in bud") ispessimento delle pareti bronchiali e "impatto mucoide" • cavitazioni polmonari • ispessimento liscio dei setti interlobulari con versamento pleurico.

Comunque, è importante sottolineare che i quadri della polmonite da COVID-19 non sono "patogeno specifici" e possono avere caratteristiche comuni con quelli di altre polmoniti virali (citomegalovirus, virus influenzale H1N1, adenovirus, ecc.), o, in casi più rari, a quelli di altre patologie (COP, reazioni avverse ai farmaci, ecc.) e pertanto la valutazione del paziente deve essere sempre effettuata nel suo complesso clinico-laboratoristico e radiologico^{13,16,17}.

Performance diagnostica della RT-PCR e della TC torace nella diagnosi di polmonite da COVID-19

Il riscontro di materiale virale, tipicamente dimostrato dalla positività della RT-PCR, in campioni biologici rappresenta il “gold standard” per definire la presenza di infezione da COVID-19⁴. Quando ci si riferisce alla *performance* diagnostica del test RT-PCR è più corretto indicare la percentuale di positività di quel certo campione, tampone nasofaringeo o orofaringeo, più che la sensibilità dell’esame in sé che implicherebbe il confronto con un altro “gold standard”. Comunque in letteratura troviamo indicazioni di una sensibilità del test con RT-PCR compresa tra il 30% e il 70%^{5,6,16,17}. Questo significa che una quota significativa di pazienti con polmonite da COVID-19 possono essere falsi negativi ed il loro ricovero in aree non isolate rappresenta una grave fonte di contagio. La positività della RT-PCR dipende da diversi fattori che sono correlati alla gravità dell’infezione, alla sede e al tempo del prelievo e alla metodica utilizzata per l’analisi.

In un più recente lavoro¹⁰ effettuato su 1070 campioni è stato confermato che la sede del campione condiziona notevolmente la sensibilità della RT-PCR. Infatti in pazienti con accertata infezione da COVID-19 la maggior positività si ottiene con il BAL (93%: 15/15 pazienti), seguito dall’esame dell’espettorato (72%), dal tampone nasale (63%), dallo spazzolato bronchiale effettuato in broncoscopia (40%), dal tampone faringeo (32%), dall’esame delle feci (29%), mentre è estremamente raro trovare del RNA virale nel sangue (1%) e non è mai stato individuato nelle urine. Il lavoro suggerisce l’utilità di effettuare più prelievi in varie sedi per confermare la diagnosi.

Yang e coll.²³ hanno studiato con RT-PCR 866 campioni biologici in 213 pazienti di cui 37 in condizioni critiche. La positività dei campioni è risultata maggiore nei pazienti gravi rispetto a quelli lievi. Dopo 0-7 giorni dall’esordio dei sintomi il campione biologico più sensibile si è dimostrato essere l’espettorato con 88% di positività, seguito dal tampone nasale con 73% e dal tampone faringeo con 60%. Nei casi lievi il tampone faringeo è risultato positivo solo nel 29% dei casi. In tre pazienti i tamponi delle alte vie aeree sono risultati negativi ma la TC del torace così come il BAL hanno dimostrato la presenza di una infezione da COVID-19. Il BAL, effettuato dopo 8-14 giorni, si è dimostrato sempre positivo nei pazienti con polmonite grave (12/12 pazienti) ma non nei pazienti con forme lievi senza interessamento polmonare. Lo studio per primo pone l’attenzione sul problema clinico rappresentato dai pazienti con polmonite ma che risultano negativi al test per RT-PCR virale.

Altri autori^{21,24} hanno osservato che è riscontrabile in una significativa quota di pazienti, dal 3 al 15%, una negatività delle RT-PCR in presenza di una polmonite virale tipica.

La correlazione tra RT-PCR e TC torace in pazienti con sintomi respiratori è stata indagata da recenti lavori cinesi^{5,6,25} effettuati nella zona di Wuhan, quindi con un’elevata probabilità pre-test di arruolare pazienti COVID-19 positivi. Fang e coll.⁵ in uno studio retrospettivo hanno confrontato la positività della RT-PCR e della TC del torace in 51 pazienti reclutati consecutivamente e che presentavano un elevato sospetto clinico di essere affetti da una infezione respiratoria da COVID-19. La RT-PCR è stata effettuata sull’espettorato e sul tampone orofaringeo e ripetuta dopo 24 ore nel caso il primo test fosse risultato negativo. Il 71% dei pazienti è risultato RT-PCR positivo, ma il 25% dei pazienti ha dovuto ripetere una o più volte il test prima di confermare la positività, mentre la TC era positiva e suggestiva per una polmonite virale nel 98% dei casi. Gli autori concludono che

la sensibilità della TC è decisamente superiore a quella del test della RT-PCR e preferibile a questa metodica anche come strumento di *screening* in pazienti con una clinica e dati anamnestici compatibili con una infezione da COVID-19.

In un successivo studio retrospettivo che ha coinvolto 1014 pazienti arruolati con gli stessi criteri del lavoro precedente⁶ è stato osservato che il 59% dei pazienti (601/1014) ha presentato al momento dell'osservazione una RT-PCR positiva mentre l'88% (888/1014) presentava anomalie radiografiche. Il 75% (308/1014) dei pazienti con RT-PCR negativa avevano, alla prima osservazione, una TC torace positiva. Circa l'81% dei pazienti con RT-PCR negativa sono stati riclassificati come COVID-19 molto probabili o probabili mediante una analisi complessiva che ha tenuto conto della storia clinica dei pazienti, dei sintomi, della presenza alla TC di immagini tipiche per polmonite da COVID-19 e delle modificazioni della TC nel tempo²¹. La valutazione dell'*imaging* è stata effettuata in cieco da due radiologi esperti.

Utilizzando la RT-PCR come *gold standard* diagnostico per una infezione da COVID-19, sensibilità, specificità e accuratezza della TC nella diagnosi di una polmonite da COVID-19 sono state rispettivamente del 97%, del 25% e del 68%. Una iniziale sensibilità del tampone faringeo variava tra il 66 e l'80% a seconda dei criteri utilizzati per la diagnosi. Un dato interessante del lavoro di Ai e coll.⁶, poiché la storia clinica dei pazienti è stata ricostruita longitudinalmente, è che in 15 soggetti si è verificato un viraggio da negativo a positivo della RT-PCR. Il tempo medio osservato per la positivizzazione della RT-PCR è stato di $5,1 \pm 1,5$ giorni con un *range* di 4-8 giorni. Il 67% (10/15) dei pazienti con positivizzazione del test presentava nel 93% dei casi (14/15), quando la RT-PCR era ancora negativa, degli addensamenti polmonari classificabili come tipici. Gli autori hanno anche osservato che il tempo medio della negativizzazione della RT-PCR è stato mediamente di $6,9 \pm 2,3$ giorni con un intervallo di 0-27 giorni. Il 42% dei pazienti presenta un miglioramento della TC torace prima della negativizzazione della RT-PCR. Considerando i dati a disposizione la *performance* diagnostica della TC del torace presenta, a seconda degli studi, un ampio margine di variabilità. La sensibilità e la specificità sono comprese tra il 60% ed il 89% e la specificità tra il 25% ed il 53%, pertanto si tratta di un esame molto sensibile ma poco specifico che si traduce nel fatto che non sempre è facile escludere i pazienti con addensamenti polmonari che non sono COVID-19. Il potere predittivo positivo e negativo della TC del torace è anch'esso ampiamente variabile ed è compreso tra il 65% ed il 92% e tra il 42% e l'83% rispettivamente^{6,25}. I due lavori di Ai⁶ e Wen²⁵ si differenziano per la positività delle RT-PCR, che rappresentano il *gold standard* di riferimento, che sono rispettivamente del 59% e dell'85% e questo spiega la differenza dei risultati ottenuti. Ovviamente un test caratterizzato da un basso potere predittivo negativo non è adatto come esame di *screening*, in particolare nelle fasi precoci della malattia^{17,25}.

Ruolo dell'ecografia del torace nei pazienti con polmonite da COVID-19

Non ci sono dati controllati relativi alla *performance* del test nei confronti di altri esami strumentali di *imaging*.

L'ecografia del torace si è dimostrata particolarmente utile nella diagnosi precoce dell'interessamento polmonare e per evitare la mobilitazione del paziente, inoltre consente di effettuare un *follow up* ravvicinato del parenchima polmonare e quindi di seguire l'evoluzione della polmonite anche al domicilio del paziente^{26,27} (Figure 4 e 5).

All'esordio sono visibili rari artefatti verticali (linee B) ed una irregolarità e frammentazione della linea pleurica (Figura 4), in seguito compare la classica sindrome interstiziale pneumogenica con numerosi artefatti o linee B che cominciano a diventare confluenti ed evolvere nel cosiddetto polmone bianco (linee B per una quota maggiore del 50% dello schermo), espressione di aree di compattazione parenchimale millimetriche non aerate sub pleuriche.

Possono in seguito comparire addensamenti con aspetto *tissue like* e consolidamenti che possono ulteriormente evolvere in addensamenti di maggiori dimensioni localizzati prevalentemente nelle zone posteriori del polmone (Figura 5). La gravità della polmonite è correlata all'estensione delle modificazioni dei segnali ecografici del parenchima polmonare^{26,27}.

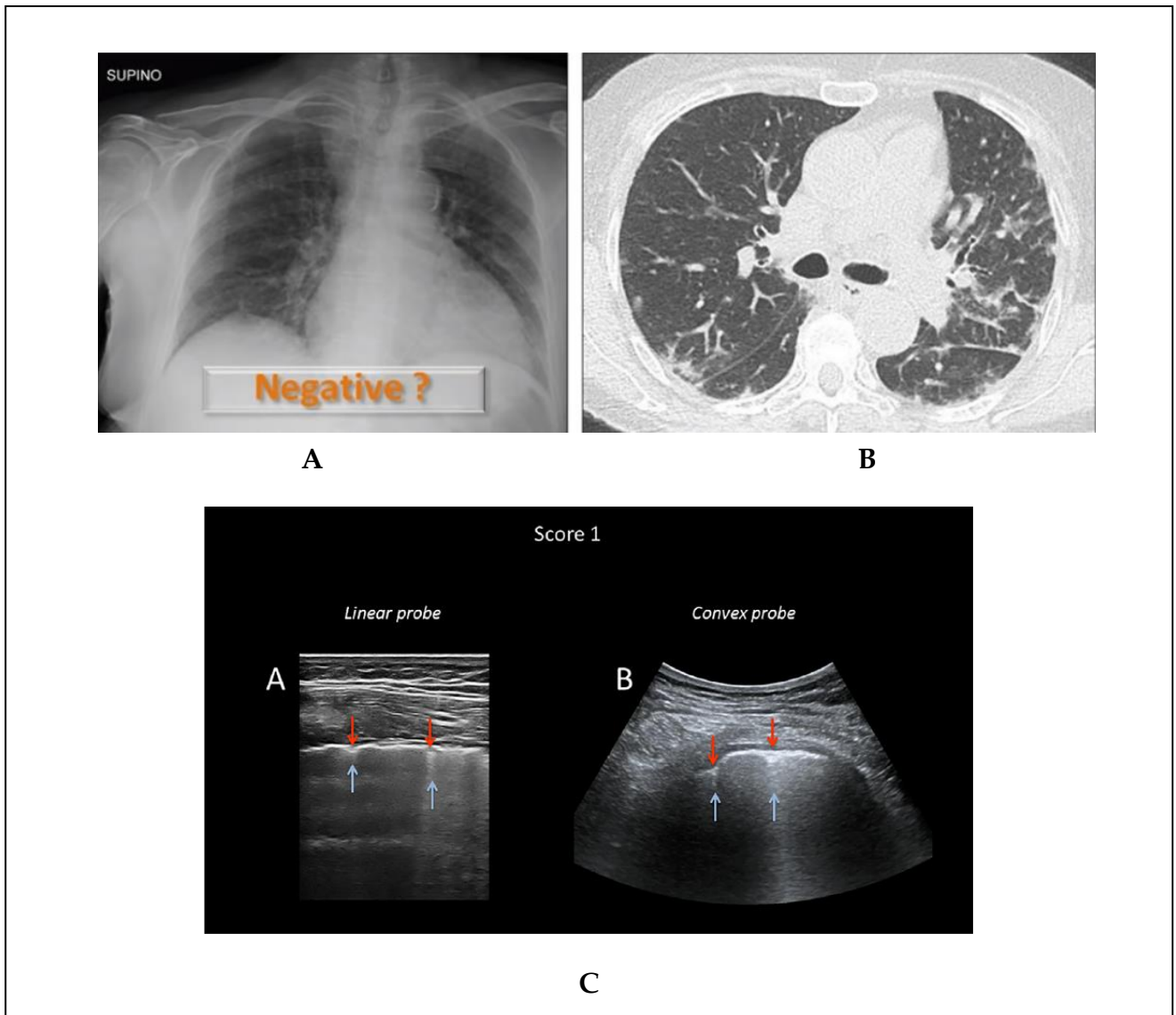
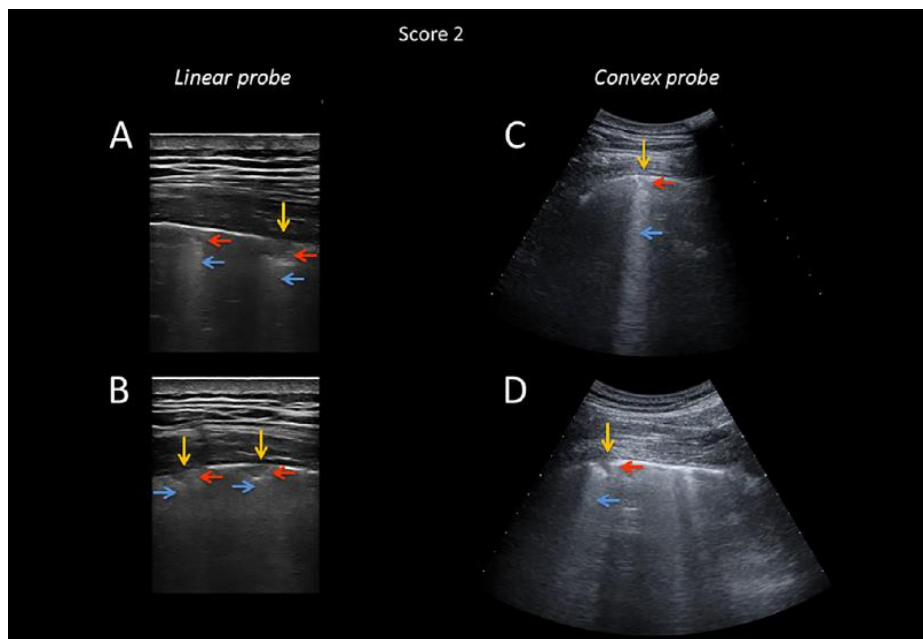
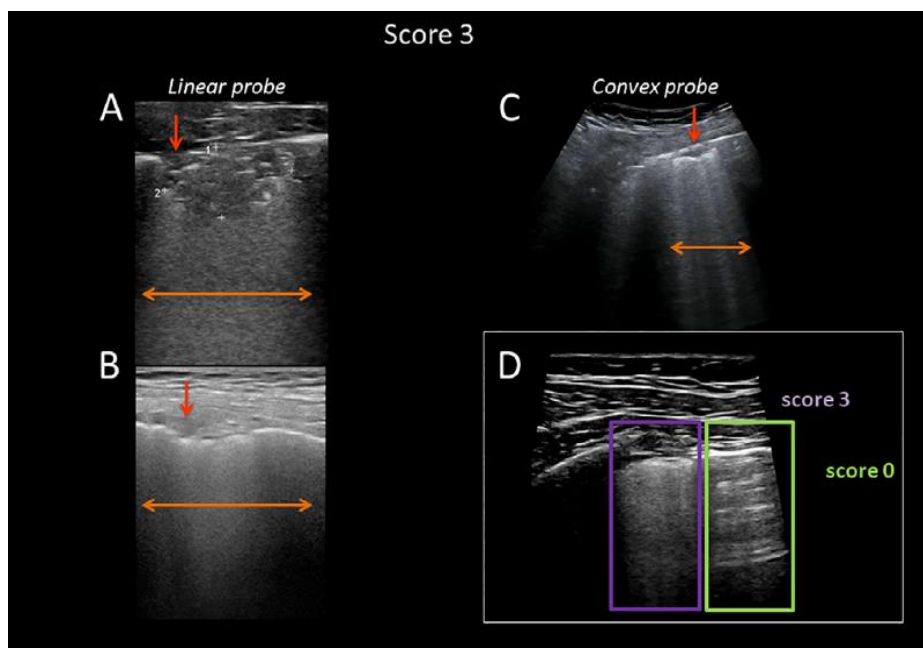


Figura 4 - Valutazione della polmonite da COVID-19 con ecografia toracica²⁶.

L'ecografia del torace può essere particolarmente utile nella diagnosi precoce dell'interessamento polmonare e per evitare la mobilizzazione del paziente. Infatti, nelle prime fasi della malattia polmonare, l'RX torace può essere negativo, dato che prevalgono le aree a vetro smerigliato che non sono facilmente visibili all'RX torace ma solamente alla TC del torace (A – B). In questa fase, all'ecografia del torace, possono essere visualizzate precoci alterazioni, ad esempio irregolarità della linea pleurica da cui si dipartono singoli artefatti verticali o linee B (C).



A



B

Figura 5 - Valutazione della polmonite da COVID-19 con ecografia toracica²⁷.

Nelle successive fasi dell'evoluzione della polmonite da COVID-19 (A) compaiono numerosi artefatti o linee B che cominciano a diventare confluenti (sindrome interstiziale) (B) dopo 8-14 giorni dall'esordio dei sintomi, in alcuni casi, si evidenzia un polmone bianco (linee B per una quota maggiore del 50% dello schermo), espressione di aree di compattazione parenchimale. In seguito, possono comparire anche addensamenti con aspetto *tissue like*.

Ruolo della determinazione degli anticorpi nei pazienti con polmonite da COVID-19

L'attivazione dell'immunità acquisita con la produzione di anticorpi si verifica solitamente, nei soggetti immunocompetenti, dai 7 ai 14 giorni dopo l'infezione.

Per prime vengono prodotte le IgM, che sono un indicatore di una recente infezione, ed in seguito le IgG e le IgA. Attualmente sono disponibili test per la rilevazione degli anticorpi, effettuabili su larga scala o in *"point of care"*. La determinazione degli anticorpi è utile al fine della diagnosi di polmonite virale in corso solamente quando il risultato è positivo, utilizzando metodi che comprendono la ricerca di IgM di comparsa più precoce rispetto alle IgG.

In un recente studio effettuato in 16 pazienti la positivizzazione degli anticorpi si verifica mediamente 14 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, la frequenza della sieropositività è del 94% per gli anti NP IgG, dell'88% per gli anti NP IgM, del 100% per gli anti-RBD IgG e del 94% per gli anti-RBD IgM. I livelli degli anticorpi Anti-SARS-CoV-2-NP o anti-SARS-CoV-2-RBD IgG correlano con il titolo di neutralizzazione virale¹.

Proposte per la gestione dei pazienti con polmonite e test per RT-PCR negativa

A conclusione dell'analisi delle *performance* degli esami diagnostici precedentemente effettuata possiamo proporre un algoritmo decisionale (Tabelle 2 e 3 Flow-chart) che utilizzi per la diagnosi di polmonite da COVID-19 nei pazienti RT-PCR negativi un *proxy* del *gold standard* comunemente adottato: RT-PCR positiva (*proxy* diagnostico composito clinico-radiologico).

Dobbiamo comunque sottolineare che la TC torace non è un esame che consente di porre una diagnosi patogeno specifica in quanto i quadri anche ritenuti tipici per COVID hanno caratteristiche difficilmente distinguibili da quelle di una polmonite virale, ad esempio conseguenti ad una infezione da citomegalovirus o da influenza H1N1, tuttavia in questo periodo epidemico caratterizzato da una elevatissima circolazione del virus COVID-19 nella popolazione la probabilità pre test di incorrere in polmoniti causate da tali patogeni è estremamente rara rispetto a quanto non si possa verificare per il COVID-19. Per il teorema di Bayes infatti la probabilità pre-test, vale a dire la prevalenza della patologia nella popolazione, a parità di *likelihood ratio* del test influenza la probabilità diagnostica post test dell'esame. Una più alta probabilità pre-test pertanto comporterà un significativo aumento della probabilità post test della TC torace di trovarci di fronte ad una polmonite da COVID-19.

I pazienti che si presentano in Pronto Soccorso con le caratteristiche sintetizzate nella Tabella 1 e Flow-chart 1 (polmonite dimostrata radiologicamente ma con tampone RT-PCR negativo) dovrebbero essere valutati in consulenza da un clinico esperto e preferibilmente dallo pneumologo, che ha competenze cliniche e radiologiche e sulla base dei dati a disposizione deciderà il percorso più appropriato per il caso in esame. Questi pazienti dovrebbero essere ricoverati in aree di osservazione COVID-19, isolati in attesa degli esiti e della ripetizione del test RT-PCR a 24-48-96 ore. In caso della necessità di una diagnosi urgente, necessità di avere un rapido riscontro dopo un primo tampone negativo o in particolari situazioni cliniche, può essere effettuato un esame broncoscopico con esecuzione del BAL (sensibilità del test superiore al 90%). Il BAL dovrà essere effettuato in ambiente idoneo (camera a pressione negativa) con la massima protezione da parte del personale medico (consigliati maschera FFP3, calzari, camice impermeabile e visiera). I casi di pazienti con polmonite e RT-PCR più volte negativa e BAL positivo oltre che segnalati in letteratura sono attualmente di frequente riscontro nelle UOC di Pneumologia degli ospedali che sono al centro dell'epidemia da COVID-19²⁸. In tutti i pazienti che giungono in Pronto Soccorso e a causa di un grave *distress* respiratorio vengono immediatamente intubati dovrebbe essere effettuato, oltre al tampone orofaringeo o nasale, un BAL o un broncoaspirato al fine di ridurre i falsi negativi e positivi del prelievo dalle vie aeree superiori. Un esame broncoscopico può essere anche indicato, a giudizio dello pneumologo consulente, nei soggetti RT-PCR negativi e con quadro TC di polmonite non tipica ma che sono stati a stretto contatto e per un periodo prolungato con soggetti COVID-19 positivi anche per individuare la presenza di possibili co-patogeni.

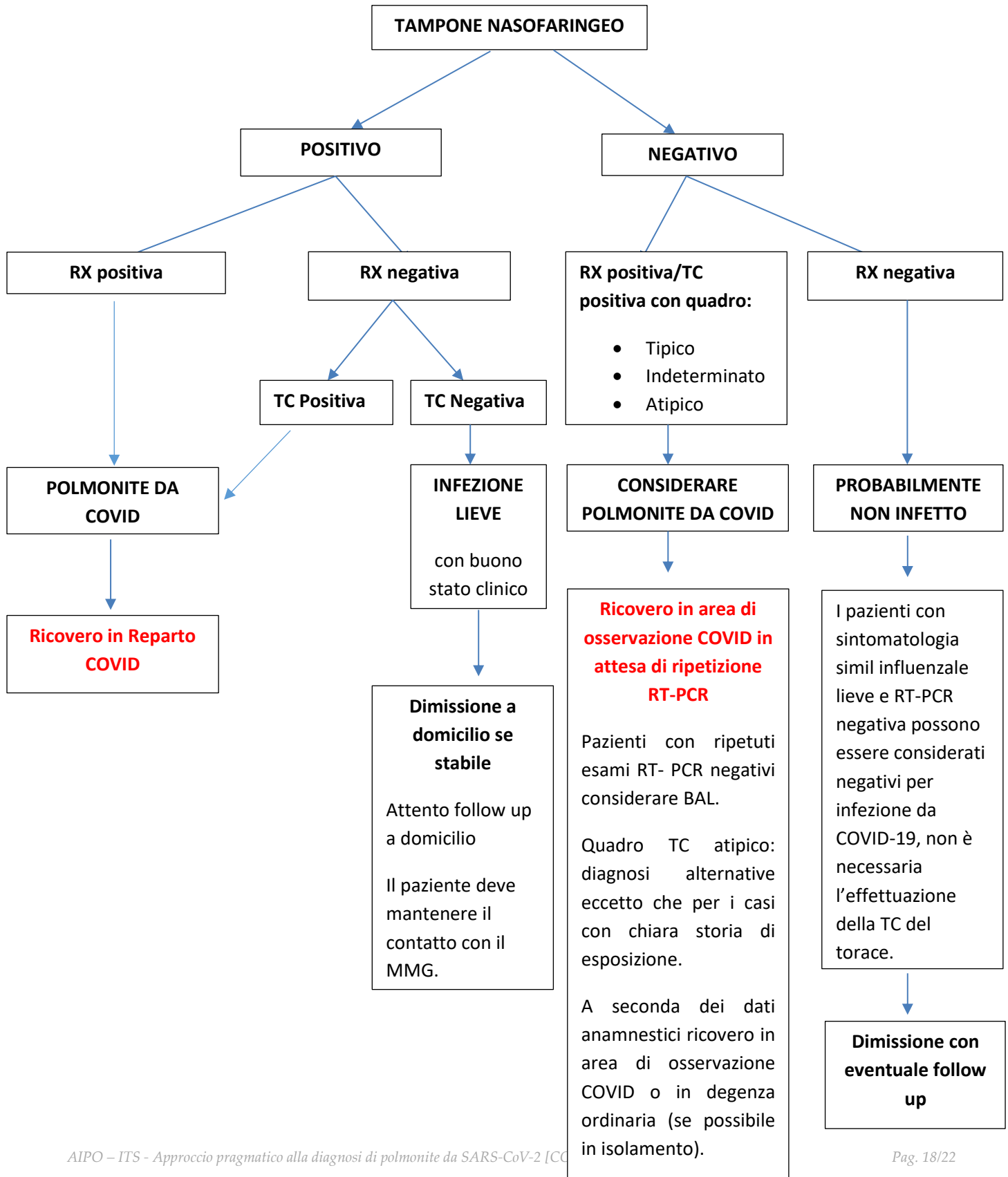
Approccio diagnostico clinico-radiologico

Tabella 2

Accertamenti da effettuare	Caratteristiche clinico-strumentali-laboratoristiche da ricercare
Anamnesi	Contatti con soggetti che si sono dimostrati RT-PCR positivi Vivere in una zona considerata epidemica (elevata probabilità pre test)
Clinica Esame obiettivo	Febbre, tosse stizzosa, dispnea, scarso espettorato, riduzione olfatto e gusto Esame obiettivo osservare se: aumento della frequenza respiratoria, aumento della frequenza cardiaca, ipotensione, Auscultazione torace: fini crepitazioni e pigoli Misura SaO ₂
TC torace	Reperti TC all'ingresso: considerare ai fini diagnostici i punti (A) e (B) e (D) per confermare la diagnosi e il punto (C) come criterio di esclusione: (A) <u>Reperti tipici</u> sono considerati: <ul style="list-style-type: none"> • "Ground Glass Opacity" (GGO) periferiche, bilaterali con o senza consolidazioni o aspetti a "crazy paving" • GGO multifocali di morfologia rotondeggiante con o senza consolidazioni o aspetti di "crazy paving" • "Reverse halo sign" o altri segni suggestivi per polmonite (B) <u>Reperti indeterminati</u> sono: <ul style="list-style-type: none"> • GGO multifocali, diffuse, peri-ilari o unilaterali, non rotondeggianti e non periferiche, con o senza consolidazione • Poche e piccole GGO non rotondeggianti e a distribuzione non periferica (C) <u>Reperti atipici per COVID</u> sono considerati: <ul style="list-style-type: none"> • Assenza di reperti tipici o indeterminati • Consolidazioni isolate lobari o segmentarie senza GGO • Piccoli noduli (centrolobulari), "tree in bud" • Cavitazioni • ispessimento settale interlobulare liscio con versamento pleurico (D) Se la TC viene ripetuta considerare le modificazioni nel tempo della TC torace suggestive per COVID 19: evoluzione delle aree a vetro smerigliato con comparsa di aree di consolidamento, bilateralità, evoluzione suggestiva per DAD – ARDS
	<ul style="list-style-type: none"> • aumento: D- dimero, LDH, PCR • emocromo: linfopenia • negatività pro-calcitonina • se possibile effettuare dosaggio: ferritina, troponina, IL-6

Gold standard – Flow-chart

Proposta per un approccio diagnostico clinico-radiologico come *proxy* del *gold standard* della RT-PCR nella diagnosi etiologica di polmonite da COVID-19 in pazienti con polmonite ma RT-PCR negativi.



Gestione in Pronto Soccorso - Tabella 3

Proposta per la gestione dei pazienti che si presentano in Pronto Soccorso con sintomi suggestivi per la presenza di polmonite da COVID-19.

Tampone nasofaringe/orofaringeo altro campione biologico per la ricerca RT-PCR del virus COVID-19	RT-PCR +	RT-PCR -	RT-PCR +	RT-PCR -
TC torace	TC + Quadro - Tipico - Indeterminato - Atipico	TC -	TC -	TC + Quadro - Tipico - Indeterminato - Atipico
Diagnosi	Polmonite da COVID-19	Probabile non infezione da COVID-19	Infezione lieve da COVID-19	Considerare la polmonite da COVID-19
Gestione del paziente	<p>Ricovero in area COVID (quadro TC tipico e indeterminato e anamnesi suggestiva) Se esiste un sistema di cure domiciliari organizzato considerare, in caso di un pz con forma lieve stabile, il trattamento al domicilio ma con un attento <i>follow up</i> medico da parte del MMG o della medicina territoriale e possibilmente un <i>follow up</i> ecografico. Attenzione: in caso di pz con quadro TC atipico e RT-PCR+, considerare la presenza di co-patogeni che vanno ricercati e trattati, o più raramente a una falsa positività della RT-PCR. Utile una valutazione pneumologica: per impostare il programma delle cure domiciliari e valutare se e come iniziare una terapia anti-COVID-19 o una terapia che possa modulare l'evoluzione negativa dell'infezione</p> <ul style="list-style-type: none"> per i pz ricoverati al fine di stratificare la gravità del pz e per valutare la necessità di interventi in caso di pz con polmonite e ipossiemia. 	<p>I pazienti con sintomatologia simil influenzale lieve e RT-PCR negativa possono essere considerati negativi per infezione da COVID-19, non è necessaria l'effettuazione della TC del torace. Considerare in pazienti con una presentazione clinica recente e una significativa sintomatologia (febbre elevata persistente, tosse/lieve dispnea) una possibile infezione da COVID-19 misconosciuta data la possibilità di falsi negativi della RT-PCR e lo scarso potere predittivo negativo della TC del torace nelle fasi iniziali della malattia. Se il pz è clinicamente stabile può essere rinvio al domicilio con un <i>follow up</i> da parte del proprio MMG dopo 2-7 giorni, intervallo medio dopo cui si può assistere nei casi evolutivi al peggioramento dei sintomi per la comparsa di una polmonite. Utile una valutazione pneumol. per il programma domiciliare.</p>	<p>Ricovero in area COVID-19 se il paziente è clinicamente instabile, fragile o con comorbilità. Attenzione all'evoluzione clinica del paziente ricoverato per il rapido peggioramento riscontrabile in alcuni pazienti Rinvio al domicilio se il pz è clinicamente stabile. Valutare se iniziare una terapia anti-COVID-19 o una terapia che possa modulare l'evoluzione negativa dell'infezione. E' necessario un attento <i>follow up</i> sintomatologico al domicilio perché le alterazioni polmonari si possono verificare rapidamente e tardivamente (nelle prime fasi della malattia il potere predittivo negativo della TC è basso). Il pz deve mantenere contatti con MMG Utile valutazione pneumologica per il programma domiciliare.</p>	<p>(1) Se il quadro TC torace è Tipico o Indeterminato con una clinica suggestiva per infezione virale il pz va ricoverato in area di osservazione COVID-19 isolato in attesa ripetizione della RT-PCR Nei pz con ripetuti esami RT-PCR negativi (tampone nasofaringeo, espettorato...) può essere indicata l'esecuzione del BAL. (2) Se il quadro TC torace è atipico considerare delle diagnosi alternative, a seconda dei dati anamnestici e clinici. A giudizio dello pneumologo il pz va ricoverato in area di osservazione COVID-19 o in reparto di degenza ordinaria. Un paziente stabile può essere rinvio a casa con una terapia appropriata e un attento <i>follow up</i>.</p>

Conclusioni

Il problema della massima urgenza è quello, in un momento caratterizzato da un enorme sforzo per organizzare e differenziare i percorsi assistenziali in COVID-19 e non COVID-19, di non introdurre importanti fonti di contagio ospedaliere in aree non COVID-19 per una erronea interpretazione del quadro clinico del paziente.

Per tale motivo abbiamo proposto l'adozione di un proxy clinico-radiologico che dovrebbe consentire una razionale gestione dei pazienti con polmonite RT-PCR negativi.

Queste misure è importante che siano adottate in previsione della seconda fase dell'epidemia ed in particolare di una possibile onda di ritorno del COVID-19 che potrebbe, se non ben gestita nei percorsi dei pazienti, rappresentare un elemento di ulteriore stress per un Servizio Sanitario Nazionale già messo a dura prova dai recenti eventi.

Bibliografia

- 1- To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1016>.
- 2- Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020;395:1225-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9).
- 3- Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy – Ethics, logistics and therapeutics on the epidemic’s front line. *N Engl J Med* 2020. [10.1056/NEJMp2005492](https://doi.org/10.1056/NEJMp2005492).
- 4- Linee Guida Cinesi sulla Gestione di COVID-19 Versione 7°; Pubblicate in data 3/3/2020 dalla Commissione della Salute Nazionale della R.P.C. e dall’Amministrazione Nazionale della Medicina Tradizionale della R.P.C. Tradotto da Jinwei Sun.
- 5- Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;200432. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>. [Epub ahead of print].
- 6- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020;200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>. [Epub ahead of print].
- 7- Center for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/>
- 8- Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:747-56. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>.
- 9- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al.; for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- 10- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>. [Epub ahead of print].
- 11- Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020;200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>. [Epub ahead of print].
- 12- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425-34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
- 13- Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of radiology should know. *J Am Coll Radiol* 2020;17:447-51. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.02.008>.
- 14- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020;200370. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>. [Epub ahead of print].
- 15- Li Y, Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1-7. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>. [Epub ahead of print].
- 16- Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist – A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol* 2020;75:323-5. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.003>.
- 17- Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology Cardiothoracic Imaging* 2020. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>. [Epub ahead of print].
- 18- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020; <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>. [Epub ahead of print].
- 19- Guan W, Liu J, Yu C. CT findings of coronavirus disease (COVID-19) severe pneumonia. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214:W85-6. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23035>.

- 20- Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214:1072-7. <https://doi.org/10.1002/jum.15285>.
- 21- Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295:202-7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>.
- 22- Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiology Cardiothoracic Imaging* 2020. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200028>. [Epub ahead of print].
- 23- Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *MedRxiv* 2020. <http://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>. [Epub ahead of print].
- 24- Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>. [Epub ahead of print].
- 25- Wen Z, Chi Y, Zhang L, et al. Coronavirus disease 2019: initial detection on chest CT in a retrospective multicenter study of 103 Chinese subjects. *Radiology Cardiothoracic Imaging* 2020. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200092>. [Epub ahead of print].
- 26- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for patients with COVID-19: a simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med* 2020. <https://doi.org/10.1002/jum.15285>. [Epub ahead of print].
- 27- Peng QY, Wang XT, Zhang LN and Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05996-6>. [Epub ahead of print].
- 28- Bosio G. Lettera del Direttore della S.C. Pneumologia ASST Cremona, Ospedale di Cremona.