

Presidente
Elisabetta Buscarini

COMITATO DIRETTIVO
Soci Fondatori

AIGO
Giuseppe Milazzo
Fabio Monica
Marco Soncini

SIED
Luigi Pasquale
Antonio Pisani
Bastianello Germanà

SIGE
Domenico Alvaro
Antonio Benedetti
Santino Marchi

Soci Ordinari

SIGENP
Paolo Lionetti

SINGEM
Vincenzo Stanghellini

Soci Sostenitori

ADI
Giuseppe Malfi

SICCR
Roberto Perinotti

ISSE
Ermino Capezzuto

SIICP
Giuseppe Maso

Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva - fase II Emergenza COVID

Documento FISMAD Fase 2 - Parte 3

- 1. Assistenza alle malattie infiammatorie croniche intestinali – MICI**
- 2. Attività ambulatoriale di fisiopatologia digestiva**
- 3. Manifestazioni gastrointestinali dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica**

La fase di riapertura delle attività cliniche gastroenterologiche deve prendere in considerazione i seguenti punti fondamentali:

1. Sicurezza degli esami diagnostici per il paziente e per gli operatori
2. Revisione delle modalità dell'attività clinica (visite)

Considerazioni generali:

L'11 Marzo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato l'infezione da SARS-CoV-2 una infezione pandemica e da allora molti Stati hanno messo in atto misure di confinamento e distanziamento sociale per rallentare la diffusione e il contagio. In data 8 Aprile, secondo i dati dell'OMS, sono stati documentati 1.353.361 casi confermati di infezione da SARS-CoV-2 in 212 paesi e 79.235 decessi legati all'infezione. Lo spettro delle manifestazioni cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2 è vario: i pazienti infetti possono essere asintomatici o possono sviluppare un quadro clinico i cui sintomi più tipici sono febbre, tosse non produttiva, dispnea, mialgia, astenia con evidenza radiografica di polmonite atipica. Nei casi più severi la malattia può progredire rapidamente verso la sindrome da distress respiratorio acuto e complicarsi con disfunzione di altri organi con quadri di insufficienza cardiaca, renale o shock e condurre al decesso il paziente. Sono stati descritti altri sintomi dell'infezione da SARS-CoV2 quali faringodinia (13.8%), cefalea (13%), sintomi gastro-intestinali (10%), congestione nasale (5%), congiuntivite (1%). Al momento non esistono terapie

specifiche, evidence-based, per la malattia da COVID-19. La terapia è prevalentemente di supporto e diversi agenti tra cui idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, tocilizumab, siero dei pazienti sierconvertiti e antibiotici sono utilizzati nell'ambito di trial clinici e protocolli per uso compassionevole basandosi sulla loro attività in vitro e sulla limitata esperienza clinica.

Per i suddetti motivi, potrebbe essere necessario, secondo la situazione locale, che tutti i pazienti vengano considerati ad alto rischio di infezione da COVID-19 con conseguenti misure adeguate per proteggere gli operatori sanitari.

Nei diversi contesti locali di questa pandemia, in base a fattori epidemiologici, test disponibili e potenziale immunità, può essere possibile invece una stratificazione del rischio per paziente.

La fase 2 dell'emergenza si caratterizzerà certamente con la diminuzione progressiva dei contagi ma ciò non corrisponderà alla scomparsa del rischio di diffusione. Contemporaneamente crescerà progressivamente la necessità di riprendere l'attività epatologica che richiede una programmazione, comprendente adeguate misure di sicurezza per il personale sanitario e per i pazienti.

Bibliografia

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497–506.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. 2020;382:727–733.
3. Coronavirus [Internet]. [cited 2020 Apr 8]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 Gastroenterology 2020
5. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID – 19 and the possibility of fecal transmission. Aliment Pharmacol Ther 2020; 00:1-9
6. Buscarini E, Manfredi G, Brambilla G et al. Gastrointestinal symptoms as early signs of Covid-19 in hospitalized Italian patients. Gut 2020 www.gut.bmj.com/cgi/content/full/gutjnl-2020-321434

7. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut 2020 doi:10.1136/gutjnl-2020-320953

Assistenza alle malattie infiammatorie croniche intestinali – MICI

- MICI e COVID-19: breve valutazione di rischio
- MICI e stratificazione rischio paziente
- Fase 2: inizio convivenza con virus; mantenimento distanziamento sociale; misure organizzative di distanziamento
- AMBULATORIO: distinzione tra primi accessi e controlli, mantenimento approccio da remoto per triage pazienti; se accesso necessario, allungare intervallo visite, uso DPI e sanificazione
- INFUSIONI: mantenimento con “precauzioni” organizzative
- ENDOSCOPIA: ripresa attività endoscopica, oltre che per urgenza, per priorità cliniche e sorveglianza
- DEGENZE: mantenimento
- TRIAL CLINICI: mantenere sospensione arruolamenti; valutare prosecuzione trial in corso secondo necessità

CRITERI GENERALI:

- mantenere livelli di precauzione e protezione
- garantire continuità assistenziale e terapeutica con modalità “di transizione” (triage telefonico, telemedicina)
- garantire accesso fisico tradizionale per esigenze cliniche prioritarie
- pazienti a “maggior rischio” sono anche quelli clinicamente più impegnativi

Il presente documento non deve essere interpretato come una linea guida, bensì come un documento organizzativo volto all’ottimizzazione della gestione del paziente MICI, alla luce delle evidenze ad ora disponibili.

In generale gli scopi dichiarati delle linee di indirizzo per la fase 2 possono così essere riassunti:

- minimizzare il rischio di trasmissione al fine di limitare la morbosità e la mortalità dovute al rischio di riprese di focolai epidemici;
- ridurre l'impatto della pandemia sui servizi sanitari e sociali assicurando il mantenimento dei servizi essenziali.

La parziale riapertura dell'attività clinica nella cosiddetta fase 2 presenta alcune peculiarità per i pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali, per le loro caratteristiche cliniche.

Il paziente affetto da MICI è caratterizzato da un alto bisogno assistenziale per diversi motivi. In primis, le terapie utilizzate, sia anti-infiammatori, sia immunosoppressori e biologici, richiedono un controllo di parametri laboratoristici abbastanza frequente, per controllare l'insorgenza di eventuali complicanze. Inoltre, è stato dimostrato che l'esecuzione di una visita a tempi cadenzati, migliora l'aderenza terapeutica e la qualità di vita del paziente. Inoltre, per i pazienti in terapia biologica, il mantenimento della cura è fondamentale per poter raggiungere e mantenere la remissione clinica.

Particolare attenzione, già nella fase 1 della pandemia da SARS-COV 2, è stata posta nella stratificazione del rischio per ogni singolo paziente e nella conseguente diversificazione di misure di protezione (BSG).

In particolare si definiscono:

- alto rischio la presenza di comorbidità, necessità di supporto nutrizionale enterale o parenterale, la necessità di terapie immunomodulanti combinate o steroidea ad alta dose
- rischio moderato per i pazienti in terapia immunomodulante o steroidea a bassa dose o con malattia moderato/severa
- basso rischio tutti gli altri (mesalazina, steroidi ad azione topica, sintomatici).

In coerenza le misure di protezione vanno da grande isolamento, a distanziamento sociale rafforzato e distanziamento sociale usuale, rispettivamente.

Va peraltro rimarcato come i pazienti considerati ad alto rischio sono peraltro quelli che

piu' verosimilmente possono richiedere interventi clinici importanti e prioritari.

Pratica consigliata e diffusa nel corso della fase 1 e' quindi stata la limitazione degli accessi fisici alle strutture ospedaliere o ambulatoriali alle sole condizioni di urgenza non differibile, con ampia diffusione di triage telefonico, piu' o meno strutturato, ed eventuali altre modalita' di contatto (mail, videoconferenza).

A supporto e' pure intervenuta la decisione di AIFA di prorogare di 90 giorni la scadenza dei piani terapeutici per la prescrizione di farmaci biotecnologici in scadenza nel trimestre marzo-maggio.

Obiettivo specifico di fase 2 per questa tipologia di utenza deve essere il progressivo ritorno ad una gestione fisica dei pazienti, garantendo pero' la loro sicurezza; l'attuazione peraltro di modalita' alternative di assistenza a distanza potrebbe portare allo sviluppo di percorsi di appropriatezza nella definizione di follow up specifici per malattie a differenti livelli di attivita' e complessita'.

In merito ai pazienti con MICI, ci troviamo dunque di fronte a quattro necessita':

- garantire un corretto triage dei pazienti che devono recuperare le visite non eseguite nella fase di lock down
- garantire l'incolumita' del paziente e del personale sanitario in termini di possibile infezione da Covid-19
- fornire le corrette informazioni in merito alla gestione della terapia medica
- garantire l'attivita' endoscopica e chirurgica laddove necessario.

CONSIDERAZIONI GENERALI

L'accesso alle singole attivita' deve essere comunque coerente con le disposizioni generali di accesso alle strutture sanitarie, per quel che riguarda distanziamento sociale e triage per sospetta patologia.

In particolare l'accesso alle strutture dovra' essere interdetto a persone con segni o sintomi di malattia respiratoria (misurazione temperatura corporea e questionario dedicato all'ingresso della struttura) e accesso e permanenza nelle sale d'attesa dovra' essere normato secondo disponibilita' e dimensioni delle stesse, in accordo con quanto

disposto dalle singole Direzioni Sanitarie.

Obbligatorio l'uso di mascherina e guanti, come pure la presenza di gel igienizzante nelle parti comuni.

Va tenuto in conto come in alcune strutture la presenza di piastre ambulatoriali polispecialistiche composti accesso e sale di attesa condivise; laddove invece la struttura disponga di gestione monospecialistica dovranno comunque essere identificate regole di distanziamento sociale coerenti con le disposizioni di legge.

Altrettanto va tenuto in conto per il percorso di risveglio dopo eventuali procedure endoscopiche, per il quale si rimanda al documento per endoscopia in fase 2.

Si raccomanda, per l'accesso a qualunque procedura dedicata (visita, infusioni, metodiche d'immagine, endoscopia), triage telefonico entro 72 ore precedenti l'accesso, per esclusione dei pazienti sintomatici, isolati, contatti o sospetti contatti di COVID-19, fatte salve condizioni di urgenza indifferibile: in tal caso, dovranno essere previsti percorsi di accesso specifici ed utilizzo di opportuni DPI.

Obbligatorio l'utilizzo da parte degli operatori sanitari di DPI (mascherina chirurgica e guanti per procedure non a rischio aerosol, come da documento endoscopia per procedure a rischio aerosol).

Nella definizione delle tempistiche delle prestazioni dovranno essere tenute in conto le necessità di vestizione e svestizione degli operatori, come pure di sanificazione ambientale.

TRIAGE DEI PAZIENTI

Posto che i pazienti MICI con problematiche urgenti (priorità U o B) hanno sempre potuto accedere agli ambulatori di gastroenterologia, va considerata la riprogrammazione delle visite ai pazienti che non si sono potuti presentare durante il periodo di lock down.

A tal proposito, possiamo dividere i pazienti nelle seguenti categorie:

- Paziente MICI che non ha/non ha avuto infezione da Covid-19 e che non ha sintomi gastroenterici correlabili alla MICI ➔ priorità bassa
- Paziente MICI che non ha/non ha avuto infezione da Covid-19, che ha sintomi

gastroenterici correlabili alla MICI o che deve rivalutare screening per rischio neoplastico o modifiche terapeutiche ✂ priorità media

- Paziente MICI che non ha/non ha avuto infezione da Covid-19, che ha sintomi di allarme (sanguinamento, diarrea notturna, ecc...) correlabili alla MICI ✂ priorità alta
- Paziente MICI che ha avuto infezione da Covid-19, ora risolta ✂ priorità alta
- Paziente MICI considerato “fragile” con necessità di rivalutazione clinico-terapeutica (donne gravide, età di transizione, anziano con multimorbilità, disabili) ✂ priorità alta
- Paziente MICI in terapia con farmaco biologico ✂ priorità alta; garantire la continuità terapeutica

I pazienti MICI affetti da Covid-19 dovrebbero essere rassicurati circa la prosecuzione delle loro terapie, ivi compresi i farmaci biologici, alla luce delle attuali evidenze disponibili. Al momento, l'utilizzo dei biologici non è stato associato ad outcome peggiori. Ovviamente, in casi selezionati, come nel sospetto di sovra-infezioni batteriche o altre concomitanti condizioni che predispongono all'immunosoppressione, i farmaci biologici e immunomodulanti potrebbero essere sospesi su base individuale.

E' importante in questa fase dedicare il giusto tempo ad ogni paziente, in modo da eliminare ogni dubbio in merito alla terapia, possibilità di riprendere il lavoro, e discutere le paure del paziente sulla possibilità di ammalarsi di Covid-19.

VISITE AMBULATORIALI

Per quanto sopra', andra' rivista la tempistica delle visite in presenza, che non dovra' essere inferiore a 30 minuti per le visite di controllo e 45 per le prime visite.

Nell'ottica di ridurre gli accessi fisici alla struttura si raccomanda di proseguire l'attivit  di valutazione da remoto, tramite contatto telefonico o videoconferenza; opportuno anche lo sviluppo di sistemi strutturati di telemedicina.

Questa attivita' da remoto dovra' essere debitamente registrata nella cartella paziente o fascicolo sanitario; opportuno anche invio via mail di copia referto al paziente. Dovranno

anche essere identificate modalità amministrative di registrazione della prestazione, così come dovrà essere previsto uno specifico impegno orario del personale dedicato.

Opportuna anche, nell'ottica della presa in carico di pazienti cronici, la ricetta telematica o via mail di terapie o accertamenti eventualmente prescritti.

Qualora, a contatto telefonico, si rendesse palese la necessità di visita in presenza, sarà comunicato al paziente ora e sede della visita, considerando priorità clinica e necessità di distanziamento sociale.

TERAPIE INFUSIONALI

Andranno mantenuti i trattamenti infusionali in corso, secondo le schedule stabilite; in fase 2 andranno poi, se clinicamente opportuni, instaurati eventuali nuovi trattamenti posticipati durante la fase 1.

Laddove indicato, per i nuovi trattamenti andrà tenuta in conto la possibilità di somministrazione sottocutanea; non vi è invece indicazione mandatoria a modificare in tal senso terapie già in atto, se efficaci ed in assenza di differente indicazione clinica.

L'accesso dei pazienti per i trattamenti dovrà essere organizzato tenendo in conto necessità di distanziamento sociale, sanificazione ed uso di adeguati DPI; in particolare operatori e pazienti dovranno indossare mascherina chirurgica e guanti e eseguire adeguata igiene delle mani; i trattamenti dovranno essere schedulati considerando la distanza di almeno due metri tra i pazienti e considerando trenta minuti di intervallo tra una procedura e la successiva, per consentire adeguata sanificazione degli ambienti secondo le procedure aziendali.

Non dovrà essere consentito ad accompagnatori l'accesso ai locali dedicati alle terapie infusionali, fatte salvo specifiche necessità assistenziali o in caso di minori.

ENDOSCOPIA

Come in fase 1, andrà mantenuta l'attività endoscopica urgente o non differibile.

Andranno poi progressivamente implementate le prestazioni endoscopiche con indicazioni prioritarie:

- pazienti con attività lieve-moderata, clinica o biomorale

- pazienti con segni, sintomi ed imaging suggestivi per stenosi intestinale
- pazienti in sorveglianza per alto rischio (pregressa displasia, colangite associata, familiarita')
- resezione endoscopica di lesione colica nota
- nuova diagnosi di IBD, clinicamente attiva
- sorveglianza post-chirurgica in pazienti con segni o sintomi di attivita' di malattia
- pazienti con pouchite sintomatica
- pazienti con segni o sintomi di attivita' dopo sei mesi di trattamento con farmaci biotecnologici

Andranno invece posticipate le altre indicazioni ad endoscopia, vuoi per malattia in attivita' lieve, vuoi per sorveglianza in soggetti ad alto rischio.

Si raccomanda di schedare le prestazioni endoscopiche secondo quanto suggerito dal documento FISMAD per endoscopia in fase 2, prevedendo comunque almeno 15 minuti aggiuntivi rispetto a quanto in uso nell'attivita' pre-COVID 19.

Si rimanda al medesimo documento dedicato FISMAD per procedure di distanziamento, sanificazione ed uso adeguati DPI.

DEGENZE

Andra' mantenuta la possibilita' di ricovero in urgenza, come in fase 1.

Andra' progressivamente ripresa l'attivita' di ricovero programmato, in accordo con quanto stabilito dalle singole Aziende Ospedaliere, in relazione al quadro epidemiologico pandemico ed alle indicazioni dei servizi sanitari regionali.

Altrettanto andra' programmato per la chirurgia elettiva eventualmente rinviata durante la fase 1; si ritiene opportuna una rivalutazione multidisciplinare dei singoli casi, con rivalutazione della prioritita' clinica e la sua programmazione, laddove necessario e possibile, o eventuale previsione di nuova rivalutazione, attuando nel frattempo misure terapeutiche alternative.

TRIAL CLINICI

Il National Institute for Health Research (NIHR) e il Chief Scientist Office (CSO) hanno creato una guida sulla gestione degli studi clinici che verranno aggiornati regolarmente:

- <https://www.nihr.ac.uk/news/dhsc-issues-guidance-on-the-impact-on-covid-19-on-research-funded-or-supported-by-nihr/24469>
- <http://www.nhsresearchscotland.co.uk/news/covid-19-guidance-for-sponsors-sites-and-researchers>.

Molti trial invece sono già stati sospesi dagli sponsor.

Laddove ciò non sia avvenuto, le modalità di screening, reclutamento e di prosecuzione (per i partecipanti già arruolati) dovrebbero essere riviste a livello locale per verificarne l'adeguatezza nella situazione clinica attuale.

Tuttavia, dovrebbero essere valutati i benefici di evitare interventi chirurgici e/o l'uso di corticosteroidi utilizzando farmaci sperimentali, non altrimenti disponibili.

Quando possibile, le visite di controllo dovrebbero avvenire virtualmente e le indagini che richiedono assistenza ospedaliera dovrebbero essere posticipate a meno che non siano presenti eventi clinicamente importanti.

Gli studi in cieco pongono una apprensione particolare; i principali investigatori dovrebbero essere pronti ad aprire il cieco laddove le informazioni influenzassero il trattamento del partecipante o quando si dovesse considerare la valutazione e la gestione del coronavirus.

Gli sponsor dovrebbero prendere in considerazione la possibilità di ridurre al minimo l'onere delle attività amministrative durante questo periodo di particolare stress degli sperimentatori che per lo più sono stati riassegnati nei reparti e ad una più intensa pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Allocca M, Fiorino G, Furfaro F, Gilardi D, Radice S, D'Amico F, Zilli A, Danese S, Maintaining the quality standards of care for inflammatory bowel disease patients during the COVID-19 pandemic. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020

[ahead of print]

2. Bezzio C, Saibeni S, Variola A, et al. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. *Gut* 2020 [Ahead of print]
3. D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L, on behalf of the ECCO COVID taskforce. Inflammatory bowel disease management during the COVID-19 outbreak: a survey from the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). *Gastroenterology* 2020. [Ahead of print]
4. Danese S, Ran ZH, Repici A, et al. Gastroenterology department operational reorganisation at the time of covid-19 outbreak: an Italian and Chinese experience [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *Gut* 2020 [ahead of print]
5. Iacucci M, Cannatelli R, Labarile N, et al. Endoscopy in inflammatory bowel diseases during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 [ahead of print]
6. Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut* 2020 [Epub ahead of print]
7. Lenti MV, Armuzzi A, Castiglione F, et al. Are we choosing wisely for inflammatory bowel disease care? The IG-IBD choosing wisely campaign. *Dig Liver Dis* 2020;52:44-50.
8. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-670.
9. Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, Cosimo P, Greco S, D'Antiga L. Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *Gastroenterology* 2020 [ahead of print]
10. Repici A, Pace F, Gabbiadini R, Colombo M, Hassan C, Dinelli M, on behalf of The ITALIAN GI-COVID19 Working Group. Endoscopy units and the COVID-19 Outbreak: A Multi-Center Experience from Italy. *Gastroenterology* 2020 [ahead of print]
11. Repici A, Aragona G, Cengia G, et al. Low risk of covid-19 transmission in GI

endoscopy. Gut 2020 [ahead of print]

12. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020;14:4-22.

Attività ambulatoriale di fisiopatologia digestiva

Nella fase 2 dell'emergenza COVID è importante definire il modello organizzativo ed i comportamenti ottimali per garantire sicurezza ad operatori sanitari ed ai pazienti durante la gestione delle procedure ambulatoriali di fisiopatologia digestiva.

Nell'ambito di tali attività si può venire a contatto con persone infette, asintomatiche o che presentano sintomi sfumati ed è quindi necessario mettere in atto misure di prevenzione efficaci al fine di limitare quanto più possibile eventuali contagi.

Pertanto risulta cruciale:

- programmare gli appuntamenti evitando assembramenti
- organizzare un valido triage capace di intercettare i pazienti a rischio infettivo
- utilizzare appropriati Dispositivi di Protezione Individuale (DPI).
- effettuare corretta pulizia e/o reprocessing dei presidi utilizzati e degli ambulatori

1. Descrizione attività della Fisiopatologia Digestiva

La Fisiopatologia digestiva propone esami invasivi e non invasivi per poter determinare vari aspetti della funzione dell'apparato digerente. I test strumentali sono tutti da considerarsi a rischio di trasmissione Covid-19, poiché durante la loro esecuzione è impossibile rispettare la distanza di sicurezza e gli strumenti utilizzati vengono a contatto con mucose o liquidi biologici.

In particolare, pH-metria/pH-impedenziometria esofagea 24 ore, pH-metria wireless (Bravo capsule), bilimetria, impedenzoplanimetria, Endoflip, manometria esofagea a perfusione e/o ad alta risoluzione (HRM), manometria antro-digiunale, manometria del colon e manometria anorettale a perfusione e/o ad alta risoluzione (HRAM) e/o ad alta definizione (HDAM) possono essere considerate procedure ad alto rischio di

trasmissione del virus SARS COV-2.

I breath tests (C13-urea breath test, C13-acido octanoico, H2 breath test al lattosio ed al glucosio/lattulosio) sono procedure non invasive, ma da considerare a rischio di trasmissione, anche se basso, infatti durante l'esecuzione di queste indagini si impone ai pazienti di ventilare più volte in boccagli provocando emissione di droplets.

2. Organizzazione del flusso

Le prestazioni ambulatoriali di fisiopatologia digestiva vengono prenotate secondo le modalità proprie di ciascuna realtà territoriale (preferendo sempre qualora possibile la modalità telematica/telefonica) e programmate presso l'ambulatorio dedicato.

1.L'accesso all'ambulatorio è condizionato dalla verifica di assenza di sintomi sospetti di infezione da SARS-CoV-2 (da effettuare per via telefonica il giorno precedente l'appuntamento). Fanno eccezione i pazienti che devono essere sottoposti a prestazioni diagnostiche prioritarie (vedi sotto).

2.Il giorno dell'appuntamento il paziente viene sottoposto a "triage per rischio di contagio COVID19:

- Il paziente viene accolto al suo arrivo in ospedale dall'Infermiere che provvederà alla misurazione della temperatura corporea (in caso di aumento oltre 37,5°C verrà condotto, secondo protocolli Aziendali, al riconoscimento e l'eventuale approccio terapeutico COVID19). Successivamente in fase di accettazione al front office, protetto da schermo in vetro con passacarte e verrà fatto sostare in area "filtro" dove eseguirà detersione delle mani, se non indossata gli verrà chiesto di indossare la mascherina chirurgica, guanti monouso, sovrascarpe e verrà verificato l'appuntamento e la documentazione clinica e gli verrà sottoposto il questionario COCE (vedi allegato) che sarà inserito nella documentazione che rimarrà in archivio dell'ambulatorio di fisiopatologia.
- Infine il paziente potrà accedere alla sala d'attesa dell'ambulatorio per sottoporsi alla prestazione programmata. La compilazione della valutazione clinico anamnestica preliminare permette la identificazione del soggetto "ad alto rischio" (NB: è sufficiente un fattore di rischio positivo) che potranno essere

sottoposti esclusivamente a prestazioni diagnostiche prioritarie (vedi sotto)

3. In sala d'attesa i posti a sedere sono separati da distanza adeguata (almeno 2 metri)
4. Gli accompagnatori di pazienti autonomi non potranno entrare nel presidio ospedaliero.
5. In caso di persona con disabilità fisica e/o psichica o minorenni, sarà consentito l'accesso e la sosta in sala di attesa e in ambulatorio di un singolo familiare/accompagnatore/ tutore legale
6. Per gli esami invasivi è previsto un intervallo tra il termine di una procedura e l'inizio della successiva di 30 minuti, al fine di procedere alla idonea areazione e sanificazione degli ambienti e dei presidi ed evitare assembramenti delle sale di attesa
7. Per i breath tests è possibile studiare più pazienti contemporaneamente purchè si mantengano distanze di sicurezza durante tutte le fasi in ambienti di dimensioni adeguate (es. 4 pazienti in stanza di 16 m²) e considerando la durata dei singoli esami sembrerebbe opportuno programmare:

- C13 Urea	ogni 60 minuti x4	(30+30)
- C13 Ac. Octanoico	ogni 270 minuti x4	(240+30)
- H2 glucosio	ogni 150 minuti x4	(120+30)
- H2 lattulosio	ogni 270 minuti x4	(240+30)
- H2 lattosio	ogni 270 minuti x4	(240+30)

8. Nei pazienti con guarigione accertata (almeno 2 tamponi negativi e sierologia positiva per IgG) guariti da infezione da COVID-19, si deve posticipare l'indagine di almeno 1 mese.

3. Criteri di prioritizzazione delle indagini di fisiopatologia

Pur considerando che le indagini di fisiopatologia non rientrano fra le procedure d'urgenza / emergenza non si può trascurare la necessità tempo-sensibile di gestire pazienti con sintomatologia invalidante in cui il procrastinare un corretto inquadramento diagnostico può influenzare negativamente l'esito della patologia e la risposta alla terapia. Si sottolinea che i breath test dovrebbero essere evitati in fase

emergenziale, ma se eseguiti esigono l'impiego di misure di protezione elevate in quanto richiedono la raccolta e l'analisi dell'espirato.

Indicazioni cliniche alla tempistica delle procedure di fisiopatologia digestiva	
Prioritaria	Elezione
Disfagia non organica con calo ponderale e/o rischio di inalazione (manometria esofagea, endoflip)	Sintomi digestivi non organici resistenti a terapia, con calo ponderale e/o invalidanti (in base al quadro clinico)
Valutazione pre-post operatoria di acalasia esofagea già diagnosticata	Sintomi atipici da MRGE (mano/pH-impedenziometria esofagea)
Dolore toracico non cardiaco refrattario alla terapia medica e invalidante (es. multipli accessi al PS) (mano/pH-impedenziometria esofagea)	Valutazione pre-operatoria per MRGE (mano/pH-impedenziometria esofagea)
Valutazione pre/post operatoria anorettale per patologia oncologica e/o sospetto Hirschsprung (manometria ano-rettale + test di espulsione del palloncino)	Valutazione pre/post-operatoria o pre-riabilitazione patologia ano-rettale benigna (manometria ano-rettale, test di espulsione del palloncino)

Razionale della scelta di ulteriori indicazioni

La disfagia non organica può rappresentare una condizione clinica severa, del resto non sono rari i casi in cui in attesa di una diagnosi definitiva con conseguente terapia mirata si debba ricorrere alla nutrizione parenterale. Tuttavia è opportuno che vengano rispettati i criteri diagnostici della disfagia non organica, per cui il paziente dovrà essere stato sottoposto ad EGDS con esecuzione di biopsie per lo studio delle patologie eosinofile, e che il risultato di tali biopsie sia già disponibile. La valutazione pre-

trattamento di una acalasia nota consente la scelta dell'opzione terapeutica più opportuna (evitare se possibile dilatazioni pneumatiche in acalasia "patern 3"). La valutazione post-operatoria è necessaria in caso di recidiva sintomatologica.

Il dolore toracico non cardiaco può esporre il paziente a gravi rischi in periodo pandemico determinando ripetuti accessi in PS e ricoveri inappropriati, per cui è giustificata una valutazione funzionale esofagea dopo un'adeguata esclusione di cause cardiache del sintomo.

Lo studio degli sfinteri anali con manometria ano-rettale in pazienti da sottoporre ad intervento chirurgico per K retto non rientra in una routine chirurgica, tuttavia, alla richiesta del Chirurgo per ottenere informazioni che potrebbero modificare la scelta della tipologia di intervento da eseguire, con conseguente variazione della successiva qualità di vita del paziente (esecuzione o meno di anastomosi colo-aneale), offrire questa informazione sembra essere una scelta ragionevole.

4. Gestione paziente e personale sanitario in sala di fisiopatologia digestiva

- Il personale coinvolto nell'attività del servizio di Fisiopatologia dell'apparato digerente (amministrativi, infermieri, OSS, ausiliari, medici) deve essere informato ed aggiornato sulle modalità di prevenzione e controllo dell'infezione da COVID-19: modalità di contaminazione, misure di igiene, fattori di rischio infezione, utilizzo corretto e adeguato dei presidi di protezione e gestione dei pazienti (distanziamento, isolamento, test diagnostici in caso di alto rischio o infezione)

- Il personale del Servizio di Fisiopatologia (amministrativi, infermieri, OSS, ausiliari e medici) deve essere valutato ogni giorno per quanto concerne i fattori di rischio ed i sintomi con rilievo quotidiano della temperatura corporea; se ad alto rischio di infezione devono essere effettuati isolamento e test diagnostici

- Il personale amministrativo e quello in servizio adibito ad attività al di fuori della sala di fisiopatologia deve indossare mascherina chirurgica e guanti

- Tutto il personale sanitario dell'ambulatorio deve essere testato per COVID-19 in base alle direttive dei rispettivi presidi sanitari. In caso di comparsa di sintomatologia sospetta il componente del personale del Servizio di Fisiopatologia deve essere

sottoposto a esecuzione tampone o altro seguendo le istruzioni operative / procedure previste dall'ASST di riferimento

-Prima dell'accoglimento del paziente, la sala verrà pulita ed areata secondo le indicazioni / protocolli previsti dalla ASST di appartenenza; verrà preparata la consolle di lavoro-esecuzione delle indagini mediante copertura delle tastiere con pellicola trasparente ed eventuale calibrazione delle sonde

-Il medico e l'infermiere, indossano i DPI secondo la stratificazione del rischio del paziente e seguendo le indicazioni di vestizione e svestizione previste che, in caso di procedure diagnostiche invasive, comprendono camice idro-repellente, mascherina FFP2 + mascherina chirurgica, visiera, doppio paio di guanti

-Strategie organizzative idonee a limitare l'uso di DPI devono essere implementate

-Il paziente rimuoverà la mascherina chirurgica solo quando necessario per l'effettuazione dell'esame.

-Indumenti ed effetti personali del paziente verranno posti in vaschetta dedicata che poi sarà sanificata.

- Per l'avvio dei breath tests si istruisce un paziente alla volta e lo si accompagna in una sala dedicata per eseguire la raccolta temporizzata dei campioni in postazioni che permettano un distanziamento di almeno 2 metri tra i pazienti

-Alla fine delle procedure i materiali monouso (sonda di pH-impedenzometria, bags, siringhe, cateteri a palloncino, ecc.) verranno dismessi nell'apposita sacca di rifiuti speciali secondo i protocolli della ASST di pertinenza

- Le sonde multiuso verranno rigenerate previa disinfezione mediante l'uso di apposite salviette/liquidi antisettici forniti da ditta specializzata, che dovranno riportare e garantire anche l'attività microbica verso virus con involucro/ coronavirus

-I trasporti dei presidi utilizzati dalla sala di fisiopatologia alla sala lavaggio devono essere eseguiti in contenitori impermeabili chiusi

-Verificare per quanto possibile percorsi pulito-sporco per impedire contaminazioni ambientali

-Nel bagno dei pazienti sarà presente disinfettante (alcolgel) per le mani, oltre al sapone, e schema illustrativo per il corretto lavaggio secondo disposizioni OMS che devono essere riassunte in un foglio appeso in ogni bagno

- Al paziente verrà raccomandato di abbassare il coperchio del wc al momento di azionare lo sciacquone per limitare la dispersione di spruzzi potenzialmente contaminanti
- Al momento della dimissione al paziente verrà consegnato il modulo per il ritiro del referto presso l'apposito sportello aziendale o per la spedizione a domicilio, secondo le procedure previste dalla ASST di appartenenza
- I dati del triage verranno registrati sulla cartella clinica del paziente allo scopo di tracciarne il percorso.
- Dimesso il paziente, si procederà alla sanificazione degli ambienti di lavoro e si consiglia di attendere almeno 30 minuti prima dell'ingresso del paziente successivo.
- Al termine della giornata e dopo ogni procedura, sanificazione della sala, della zona di refertazione nonché dei dispositivi telefonici e computer
- Al termine della registrazione di procedure ambulatoriali di fisiopatologia dell'apparato digerente che prevedono l'applicazione di registratori portatili non monouso (per esempio recorder per pH-impedenzometria esofagea), gli stessi andranno sanificati mediante apposite salviette antisettiche
- Per le modalità di vestizione e rimozione dei DPI si rimanda al sito <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/ppe/ppe-sequence.pdf>
- I DPI verranno smaltiti nel contenitore per rifiuti speciali a rischio infettivo
- Il virus COVID-19 viene eliminato con i comuni disinfettanti ed il lavaggio/ alta disinfezione degli accessori deve essere effettuato secondo le relative Linee Guida. Non devono essere riutilizzati accessori monouso. Durante il lavaggio / alta disinfezione devono essere utilizzati i presidi di protezione
- Telefoni mobili, penne, postazioni computer e strumenti di uso comune non devono essere condivisi. Non devono essere indossati durante l'attività lavorativa orologi, anelli e braccialetto

5. Aspetti specifici per metodiche “prioritarie”

MANOMETRIA ESOFAGEA E ANTRO-DIGIUNALE (a perfusione, HRM a perfusione o catetere elettronico)

La procedura prevede il contatto con liquidi biologici, durante alcune manovre (es. introduzione del sondino) possono essere generate grandi quantità di droplets e l'operatore è posizionato a meno di un metro durante alcune fasi dell'esame, come ad esempio durante l'introduzione del catetere. Pertanto se fosse disponibile una stanza a pressione negativa, questa sarebbe da preferire. Il paziente, dopo aver effettuato il pre-triage e misurazione di temperatura corporea, accede sempre con guanti e mascherina chirurgica in ambulatorio. Mantiene la mascherina fino al momento dell'introduzione del catetere. Al termine della procedura il paziente riposiziona la mascherina e viene invitato a uscire. Il catetere deve essere disinfettato secondo le procedure standard con agenti con capacità battericida, fungicida e virucida. Ogni materiale monouso va smaltito in apposito contenitore per rifiuti speciali.

MANOMETRIA ANO-RETTALE E COLICA (a perfusione, HRM a perfusione o catetere elettronico)

La procedura rientra nelle tecniche diagnostiche prevede il contatto con liquidi biologici e durante alcune manovre possono essere generate grandi quantità di droplets (es. “cough test” per il riflesso della continenza). Pertanto se fosse disponibile una stanza a pressione negativa, questa sarebbe da preferire. Il paziente, dopo aver effettuato il pre-triage e misurazione di temperatura corporea, accede sempre con guanti e mascherina chirurgica in ambulatorio. Mantiene sempre la mascherina durante tutta l'esecuzione dell'esame. Al termine della procedura il paziente viene invitato a uscire. Il catetere deve essere disinfettato secondo le procedure standard con agenti con capacità battericida, fungicida e virucida. Ogni materiale monouso va smaltito in apposito contenitore per rifiuti speciali.

PH-METRIA/ PH-IMPEDENZOMETRIA ESOFAGEA /BILITEC

La procedura rientra nelle tecniche diagnostiche in grado di generare droplets, prevede

il contatto con liquidi biologici, e l'operatore è posizionato a meno di un metro durante alcune fasi dell'esame, come ad esempio durante l'introduzione del catetere. Pertanto se fosse disponibile una stanza a pressione negativa, questa sarebbe da preferire. Il paziente, dopo aver effettuato il pre-triage e misurazione di temperatura corporea, accede sempre con guanti e mascherina chirurgica in ambulatorio. Mantiene la mascherina fino al momento dell'introduzione del catetere. Al termine della procedura il paziente riposiziona la mascherina, con il catetere che è fatto fuoriuscire dal lato della stessa.

Si consiglia, data la possibilità di rinorrea durante l'esame, che potrebbe scivolare lungo il catetere, che il paziente non abbia contatti "stretti" per tutta l'esecuzione dell'esame, di lavare spesso le mani e di evitare il contatto del catetere se non con i guanti (da gettare rapidamente in cestino per indifferenziata). Si consegna eventuale diario clinico e viene invitato a uscire. Il giorno successivo il paziente giunge per la rimozione del monitoraggio. Accede con mascherina e guanti. Rimuove la mascherina solo per il tempo necessario per la rimozione. Viene invitato a uscire. Il catetere e ogni altro materiale monouso vanno smaltiti in apposito contenitore per rifiuti speciali.

BRAVO CAPSULE/ ENDOFLIP

Queste procedure sono solitamente effettuate in sala endoscopica, per tali motivi si rimanda alle indicazioni per l'endoscopia digestiva del tratto superiore.

Bibliografia

1. P.W.Y. Chiu et al. Practice of endoscopy during COVID-19 pandemic: position statements of the Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE-COVID statements). Gut 2020;0:1-6
2. R. Soetikno et al. Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic. Gastrointest Endosc. March 2020. doi:10.1016/j.gie.2020.03.3758
3. Repici A et al. Coronavirs (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. Gastrointest Endosc. March 2020. doi:10.1016/j.gie.2020.03.019

4. Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U et al. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic – Endoscopy 2020
5. S. Sultan. AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. Gastroenterology. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.072>
6. COVID-19: consigli FISMAD per l'assistenza ai pazienti con malattie dell'apparato digerente e per gli operatori sanitari in Gastroenterologia. <Http://www.sied.it/coronavirus>
7. Gastroenterology professional Society guidance on endoscopic procedures during the COVID-19 pandemic. <https://www.gastro.org/practice-guidance/practice-updates/covid-19/gastroenterology-professional-society-guidance-on-endoscopic-procedures-during-the-covid-19-pandemic>
8. Joint Gastroenterology Society message: COVID-19 use of personal protective equipment in GI endoscopy. <https://www.gastro.org/press-release/joint-gi-society-message-covid-19-clinical-insights-for-our-community-of-gastroenterologists-and-gastroenterology-care-providers>
9. Han J et al Preventing the spread of COVID-19 in digestive endoscopy during the resuming period: meticulous execution of screening procedures. GIE 2020 Journal pre-proof
10. Johnston ER et al. Risk of bacterial exposure to the endoscopist's face during endoscopy. GIE 2019; 89: 818-24
11. Xiao F et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology 2020
12. Tian Y et al. Review article: gastrointestinale features in COVI-19 and the possibility of fecale transmission. APT 2020; 00:1-9
13. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (fase II Emergenza COVID); Documento FISMAD – Parte 1: Attività di endoscopia digestiva. Aprile 2020

Manifestazioni gastrointestinali dell'infezione da SARS-CoV-2

in età pediatrica

SARS-CoV-2, l'agente eziologico della patologia denominata COVID-19, è stato descritto per la prima volta nel Dicembre 2019 in Cina, a Wuhan della provincia di Hubei. L'11 Marzo del 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità OMS ha dichiarato la pandemia. Al 10/05/2020 sono segnalati oltre 4.024.737 soggetti infetti e 279.313 decessi in tutto il mondo. Attualmente, l'Italia è al terzo posto per numero di casi (218.000) dopo Stati Uniti e Spagna, ed al terzo per numero di decessi (30.395) dopo gli Stati Uniti e il Regno Unito.

Considerando specificatamente alla popolazione pediatrica, in Italia sono riferiti finora oltre 4000 casi di infezione, pari al 1,9% del totale, e tre decessi, ma è possibile che questo dato sia sottostimato in quanto l'entità della statistica è subordinata al numero dei tamponi eseguiti. Percentuali simili sono riportati negli Stati Uniti, in Cina ed in altri Paesi europei, che confermano come in genere la popolazione pediatrica rappresenti circa il 2% di tutti i casi diagnosticati. I dati disponibili sembrano essere inoltre concordi nell'indicare che nei bambini siano più frequenti le forme paucisintomatiche e lievi rispetto a quanto accada nell'età adulta e la percentuale di forme critiche, che richiedono ricovero in terapia intensiva e/o ventilazione meccanica si aggirano intorno all'1% del totale. Anche i decessi sono molto rari. Oltre ai tre decessi riportati in Italia (tutti nella fascia di età 0-9 anni, con una letalità dello 0,2% in questa classe di età), in letteratura al 1 maggio 2020 tre decessi erano descritti nella popolazione pediatrica cinese ed altri tre negli Stati Uniti. Altri decessi riportati includono 4 bambini fra i 10 e i 16 anni di età in Belgio, Inghilterra, e Francia. Tuttavia per la maggioranza di questi casi

non sono noti i dettagli clinici, la presenza eventualmente di comorbidità e neppure il ruolo di SARS-CoV-2 nella genesi del decesso.

La proporzione di vari sintomi riportati nel bambino varia nelle diverse casistiche e risente anch'essa come il numero di diagnosi, della definizione di caso riportata. Una recente revisione sistematica pubblicata su JAMA Pediatrics da studiosi dell'Università di Pavia, che ha incluso 18 studi e 1065 bambini, ha evidenziato che i sintomi più frequentemente riportati includono tosse, febbre, faringite, rinorrea con percentuali variabili nelle varie casistiche. Altri sintomi frequenti sono includono cefalea, mialgie, eruzioni cutanee, congiuntivite ed episodi sincopali, oltre a manifestazioni gastrointestinali quali vomito, diarrea, dolori addominali e difficoltà nell'alimentazione che affronteremo nel dettaglio di seguito.

Quadri gastrointestinali in età pediatrica

Nell'infezione da SARS-CoV2 il sistema respiratorio sembra essere il principale bersaglio del virus e quello maggiormente coinvolto; tuttavia, numerose evidenze supportano il fatto che, sia in età pediatrica che nell'adulto, anche il tratto gastrointestinale e il fegato possano essere coinvolti. Tale coinvolgimento si può associare sia a modificazioni isolate di alcuni parametri laboratoristici (ad esempio ipertransaminasemia) sia allo sviluppo di quadri sintomatologici. Nell'adulto l'incidenza di diarrea riportata nei vari studi varia dal 2% al 50% dei casi e in una recente analisi la percentuale complessiva di diarrea era pari al 10,4%.

Nel bambino i dati disponibili non sono molto abbondanti, tuttavia i sintomi gastrointestinali, includenti nausea, vomito, diarrea e dolori addominali, sembrano

essere abbastanza frequenti e la diarrea è riportata nel 6-15% dei casi a seconda delle casistiche. Quindi sebbene COVID-19 nel bambino COVID-19 sembri avere un decorso più lieve che nell'adulto e i sintomi respiratori siano meno frequenti, l'incidenza di sintomi gastrointestinali sembrerebbe simili a quanto riportato nell'adulto.

Uno studio cinese includente oltre 171 bambini condotto da Lu e collaboratori riporta diarrea e vomito rispettivamente nell' 8,8% e 6,4% dei casi pediatrici. La diarrea sembra verificarsi più spesso da 1 a 8 giorni dopo l'inizio della malattia, con una mediana di 3,3 giorni. E' interessante osservare come alcuni bambini abbiano presentato diarrea acquosa come primo sintomo della malattia, ancora prima o in assenza di manifestazioni respiratorie. Ad esempio esistono alcuni case report di neonati o lattanti che hanno presentato febbre e diarrea come unica o principale manifestazione. E' quindi importante in corso di epidemia, per il medico dell'adulto, ma anche per il pediatra considerare l'esecuzione di test diagnostici per SARS-CoV2 anche in soggetti con diarrea isolata o associata solamente a febbre. Inoltre il fatto che, in alcuni casi, i sintomi gastrointestinali possano precedere quelli sistemici e respiratori supportano l'ipotesi che il sistema gastrointestinale rappresenti una possibile via di invasione e di trasmissione del virus.

In casistiche adulte è stato riportato che la presenza di sintomi gastrointestinali potesse essere associata a una malattia più grave. In una revisione sistematica la diarrea è risultata essere più comune nei pazienti con malattia grave rispetto a quelli con forme non gravi (rispettivamente 5,8% vs 3,5%) e i pazienti con diarrea, nausea e vomito avevano maggiori probabilità di sviluppare ARDS o di necessitare di ventilazione meccanica rispetto ai pazienti senza sintomi gastrointestinali (6,76% vs. 2,08%, p =

0,034). Tuttavia altri studi non confermano questa associazione. I risultati possono essere influenzati da vari fattori quali la proporzione di pazienti con diarrea riscontrata nelle varie casistiche e dal fatto che alcuni farmaci antivirali utilizzati verosimilmente nei pazienti più gravi possono includere diarrea come evento avverso (ad esempio lopinavir/ritonavir). Inoltre ad oggi una simile possibile correlazione fra presenza di diarrea e gravità della malattia non sembra essere riscontrata in età pediatrica.

Sfortunatamente, sia nelle casistiche adulte che pediatriche le caratteristiche della diarrea non sono solitamente riportate e quindi i dati relativi al numero totale di evacuazioni, consistenza delle feci e durata dei sintomi sono veramente esigui. Dai pochi dati disponibili sembra trattarsi di diarrea acquosa o di consistenza diminuita, che può associarsi a scompenso idroelettrolitico. E' stato descritto un solo caso di un adulto con diarrea ematica probabilmente associata ad una colite da SARS-CoV-2.

Per quanto riguarda il coinvolgimento epatico un modesto aumento delle transaminasi è comune ed è stato ben descritto anche nella popolazione pediatrica con percentuali variabili a seconda delle casistiche dal 13% al 50%. In due studi pediatrici pubblicati sul New Engl J Med e riportanti due casistiche, una italiana e l'altra cinese, complessivamente includenti oltre 270 bambini, livelli sierici aumentati di aspartato aminotransferasi (> 50 U / L) (20,4-50%) erano più frequenti rispetto all'incremento dei livelli di alanina aminotransferasi (> 45 U / L) (13-35% dei casi). Questo dato, unitamente al fatto che spesso l'incremento delle transaminasi va di pari passo all'incremento di creatinichinasi e latticodeidrogenasi suggerisce che l'ipertransaminasemia sia in molti casi espressione di miosite più che di danno epatico.

Tuttavia anche in età pediatrica un incremento oltre due volte i valori normali delle

transaminasi sono considerate segno di allarme. Tali raccomandazioni sono però basate soprattutto da dati ricavati da casistiche di adulti che riportano l'ipertrasaminasemia essere più frequente nei casi gravi (40-60%) rispetto ai casi lievi o asintomatici (18-25%).

In età pediatrica tuttavia si ribadisce che la forma grave è eccezionale e si raccomanda in qualsiasi bambino con infezione da SARS-CoV-2 e incremento importante delle transaminasi di ricercare anche altre possibili eziologie di danno epatico o muscolare.

Il coinvolgimento intestinale ha molte ragioni. Il recettore dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE-2) e la serino-proteasi transmembrana di tipo 2 (TMPRSS2) sono proteine chiave nel processo di ingresso cellulare del virus. La coespressione di queste due proteine nella stessa cellula è fondamentale per permettere l'ingresso di SARS-CoV-2. Come le cellule alveolari di tipo II nel polmone, le cellule ghiandolari dell'epitelio gastrico, duodenale e rettale, e gli enterociti dell'ileo e colon sono in grado di esprimere entrambe le proteine ad alto livello. L'epitelio esofageo esprime meno ACE2 in quanto è prettamente costituito da epitelio squamoso. ACE2 è, inoltre, espresso sulla superficie degli epatociti, e in misura maggiore, a livello dei colangiociti.

Sebbene i meccanismi specifici coinvolti nella patogenesi della diarrea non siano del tutto noti, è probabile che l'infezione causi un'alterazione della permeabilità intestinale, con malassorbimento da parte degli enterociti. Inoltre, è stato proposto che l'ACE2 sia coinvolto nell'assorbimento di aminoacidi dietetici, regolando l'espressione dei peptidi antimicrobici e promuovendo la omeostasi del microbioma intestinale. Topi knock-out per ACE-2 presentano colite in seguito ad infezione da SARS-CoV-2, suggerendo che l'attività del virus possa causare modificazioni enzimatiche, aumentando la suscettibilità all'infiammazione intestinale e alla diarrea. Ovviamente sono necessari ulteriori studi

sono necessari per chiarire i meccanismi alla base della diarrea e definire la correlazione tra sintomi respiratori e gastrointestinali. Il virus sembra anche alterare la flora intestinale anche quando solo la mucosa respiratoria è coinvolta attraverso la comune regolazione del sistema immunitario mucosale (l'"asse intestino-polmone").

E' possibile la trasmissione per via feco-orale e che ruolo ha della diffusione dell'infezione?

Esistono ormai numerose segnalazioni nel bambino così come nell'adulto di eliminazione fecale di SARS-CoV-2 che si può prolungare anche per diverse settimane, il che ha portato a ipotizzare una possibile trasmissione fecale-orale anche se la positività di RT-PCR su tampone rettale o feci non implica tuttavia che il virus sia vitale e quindi infettante. E' per questo particolarmente degno di nota lo studio di Wang et al in 205 pazienti con infezione da SARS- CoV-2 (oltre mille campioni da sangue, espettorato, feci, urine, tampone nasale e altri materiali biologici). I campioni fecali sono risultati positivi nel 29% dei casi, inoltre 4 di questi in seguito a coltura hanno rivelato la presenza di un virus vitale, e quindi possibilmente infettante.

La via di trasmissione oro-fecale è stata inoltre dimostrata anche per altri coronavirus, che utilizzano recettori presenti in vari gruppi di enterociti, come DDP4 per MERS-CoV.

Nell'adulto, la positività dei campioni fecali in pazienti diagnosticati con CoViD-19 varia tra vari studi tra il 6 e il 53.4%. E' interessante il fatto che almeno il 20% dei campioni fecali risultano positivi anche dopo che quelli faringei si negativizzano in seguito a clearance virale del tratto respiratorio, risultando pertanto possibile una trasmissione oro-fecale anche in pazienti asintomatici o convalescenti. Ciò sembra essere dimostrato

anche in età pediatrica. In uno studio cinese 8 su 10 bambini risultavano ancora positivi alla RT-PCR su tampone rettale per alcuni giorni dopo la negativizzazione della PCR per SARS-CoV-2 su tamponi naso-faringei. Alcuni autori suggeriscono quindi di eseguire tamponi rettali seriati nel tempo prima di dichiarare il bambino non infettante.

Bibliografia

1. Akin L, Gözel MG. Understanding dynamics of pandemics. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):515-519.
2. Ministero della salute. Covid-19 Situazione in Italia. Available at: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/>. Last Access May 1st, 2020
3. L'epidemiologia per la sanità pubblica. Istituto Superiore di Sanità. Coronavirus. Available at: www.epicentro.iss.it/coronavirus. Last Access May 1st, 2020
4. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. Available at: www.cdc.gov/mmwr. Last Access May 1st, 2020
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020, Mar 16. [Epub ahead of print]
6. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020. April 22
7. Wang Y, Wang Y, Chen Y, et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25748.
8. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39 :355-368.
9. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J*

Med;382:1663-1665

10. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens JAMA. 2020;e203786
11. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. World J Pediatr. 2020;10.1007
12. Wang J et al, SARS-CoV-2 infection with gastrointestinal symptoms as the first manifestation in a neonate]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2020 Mar;22(3):211-214.
13. Matthai J et al, Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children.
14. J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 28. pii: S1684-1182(20)30081-5. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.021. [Epub ahead of print]
15. Xing YH et al Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019 J Med Virol 2020 Mar 29. doi: 10.1002/jmv.25795. [Epub ahead of print]
16. Wang W, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 Mar 11

Tabella .Farmaci approvati per il trattamento dell'infezione COVID-19 in età pediatrica.

Farmaco	Dose terapeutica	Durata trattamento
Remdesivir	<40 kg: dose di attacco in 1° giornata: 5 mg/kg EV*; seguita da 2.5 mg/kg/die EV ≥40 kg: dose di attacco in 1° giornata: 200 mg EV; seguita da 100 mg/die EV	Fino ad un massimo di 10 giorni Fino a 5 giorni in pazienti rapidamente responsivi
Idrossiclorochina	13 mg/kg (max 800 mg) per os seguita da 6.5 mg/kg (max 400 mg) per os at 6, 24, e 48 ore dopo la dose iniziale	Fino ad un massimo di 5 giorni

	<p>OR</p> <p>6.5 mg/kg/dose (max 400 mg/dose) per os due volte die in prima giornata, seguita da 3.25 mg/kg/dose (max 200 mg/dose) due volte/die per os</p> <p>Neonati: dosaggio non stabilito</p>	
Lopinavir-ritonavir	<p>Neonati >14 giorni di vita e con EG* >42 settimane e bambini <18 anni: 300 mg/m² (max 400 mg/dose) due volte al giorno per os</p>	7-14 giorni

*EV: endovena; EG: età gestazionale.

Hanno contribuito alla stesura del documento:

Assistenza alle malattie infiammatorie croniche intestinali – MICI: Carlo Calabrese, Francesco Neri Bortoluzzi, Antonio Di Sabbatino

Attività ambulatoriale di fisiopatologia digestiva: Annamaria Altomare, Elisa Marabotto, Paola Iovino, Giovanni Cataudella, Renato Salvador, Domenico Della Casa, Claudio Londoni, Salvatore Tolone, Massimo Bellini, Cesare Cremon, Fabio Baldi, Mario Costantini, Edoardo Savarino, Rosario Cuomo, Ermenegildo Galliani, Paolo Usai Satta, Vincenzo Stanghellini

Manifestazioni gastrointestinali dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica: Elena Chiappini, Paolo Lionetti