

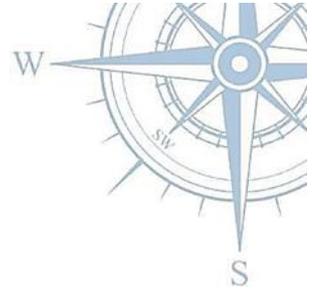


2020 | 2

medicina di genere e COVID-19

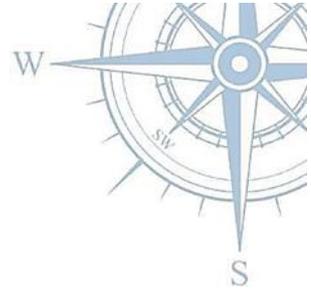


Ministero della Salute
DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA
E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ



medicina di genere e COVID-19

Luglio 2020



Indice

Prefazione

Introduzione

Tavolo di lavoro IRCCS Medicina di Genere-COVID-19

Premesse

1. La patologia COVID-19 correlata con il genere:

- 1.1. Epidemiologia
- 1.2. Basi biologiche
- 1.3. Approccio terapeutico e risposta ai farmaci
- 1.4. Prevenzione farmacologica primaria
- 1.5. Prognosi
- 1.6. Pazienti pediatrici/he
- 1.7. Operatori/trici sanitari/e

2. La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere:

- 2.1. Aspetti cardiovascolari
- 2.2. Aspetti endocrino-metabolici
- 2.3. Aspetti immunologici
- 2.4. Aspetti neurologici
- 2.5. Aspetti oncologici

Conclusioni

Legenda dei contributi



Prefazione

Sono davvero contenta del valore di questo prezioso lavoro che si inserisce in un ambito di grande interesse quale la medicina di genere. Ritengo doveroso che questo innovativo punto di vista multidisciplinare della medicina sia applicato e diffuso il più possibile, al fine di promuovere e sostenere la ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere, nonché il trasferimento delle innovazioni nella pratica clinica.

La medicina di genere costituisce un approccio innovativo indispensabile per studiare l'influenza delle differenze biologiche (definite dal sesso), socio-economiche e culturali (definite dal genere) sullo stato di salute e di malattia di ogni persona. Esistono, infatti, rilevanti diversità nell'insorgenza, nelle manifestazioni cliniche, nelle risposte ai trattamenti e negli esiti di malattie comuni a uomini e donne.

È la persona, dunque, con tutte le sue peculiarità, che deve essere al centro del nostro Sistema Sanitario. Del resto, la nostra Costituzione pone la persona a fondamento dell'ordinamento giuridico. Da ciò deriva che fine ultimo dell'organizzazione sociale deve essere lo sviluppo di ogni individuo, come singolo e in tutti i contesti in cui si esplica la sua personalità. È nostro dovere, pertanto, agire sempre in funzione della persona, con l'obiettivo di migliorarne la qualità di vita, anche rendendo più efficaci ed efficienti i servizi sanitari.

La pandemia da COVID-19, purtroppo, ha rappresentato un banco di prova importante anche per la medicina di genere. È di dominio comune che l'infezione da SARS-CoV-2 determini effetti diversi negli uomini e nelle donne. In ragione di ciò assume tutta la sua rilevanza il presente documento, frutto dell'applicazione sistematica di un rigoroso metodo scientifico.

Per ognuno dei settori di indagine e nell'ottica della correlazione del genere con l'infezione da SARS-CoV-2, oltre ad essere individuato l'obiettivo e riportati gli esiti



dell'analisi delle evidenze disponibili, sono descritti i quesiti ancora aperti e le prospettive che, per ciascun tema, potranno essere ulteriormente approfonditi.

Le informazioni a disposizione sull'infezione, infatti, sono tuttora in evoluzione e i dati disaggregati per sesso, ad esempio, sono ancora esigui. Sappiamo, tuttavia, che nel panorama italiano e europeo i pazienti deceduti sono principalmente anziani, uomini e con patologie pregresse e che i maggiori casi di infezione si riscontrano nel personale sanitario, il più delle volte donne. Avere a disposizione dati suddivisi per sesso, da un punto di vista biomedico e sociale risulterà, dunque, importante per la conduzione di studi clinici più appropriati.

Occorre tener presente che la prassi medica, ormai codificata dalla Evidence Based Medicine (EBM) e da Linee Guida, è basata su prove ottenute da grandi sperimentazioni condotte quasi esclusivamente su un solo sesso, prevalentemente quello maschile. Pochi sono gli studi che, a livello generale, includono pazienti pediatrici e donne in gravidanza. È tempo, quindi, che tutte queste e le altre informazioni legate al sesso e al genere siano implementate e messe il più possibile a sistema.

Sviluppare costantemente e studiare con questa nuova chiave di lettura tale realtà, dunque, costituisce e costituirà una forma di rispetto della centralità della persona nella sua interezza fisica, psicologica e sociale. Proprio in relazione a questo fondamentale principio, il presente documento rappresenta un saldo punto di partenza da cui muovere nell'ottica del miglioramento del nostro irrinunciabile Sistema Sanitario Nazionale.

On.le Sandra Zampa, Sottosegretaria di Stato alla Salute



Introduzione

Le implicazioni del genere sulla dimensione di salute e di malattia degli individui rappresentano un ambito di interesse fondamentale per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Lo studio di tali implicazioni, oggetto della medicina di genere, scaturisce dal principio secondo cui le differenze tra maschi e femmine, uomini e donne in termini sanitari non siano riconducibili esclusivamente ad asimmetrie e specificità biologiche e riproduttive, determinate dal sesso, ma anche a una più ampia dimensione, determinata dal genere, in cui concorrono fattori ambientali, sociali, culturali e relazionali.

In virtù di tali differenze, uomini e donne possono presentare una sintomatologia, una risposta ai farmaci e una progressione della malattia molto diversi tra loro con notevoli ripercussioni dell'ambito della ricerca, prevenzione, diagnosi e cura. E' questo lo scenario in cui si inserisce l'esigenza di promuovere lo studio del genere come determinante di salute che, in Italia, è stato fortemente sostenuto dalla Legge 3/2018 il cui articolo 3 è dedicato interamente alla diffusione e all'applicazione della medicina di genere sul territorio nazionale. L'attenzione delle Istituzioni alla tematica e ai risvolti sul SSN è testimoniata dalla adozione, con decreto del Ministro della salute 13 giugno 2019, in ottemperanza alla predetta legge, del Piano nazionale volto alla diffusione della medicina di genere nel Servizio sanitario nazionale, mediante divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie che nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura tengano conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal SSN in modo omogeneo sul territorio nazionale. Il predetto Piano nasce dall'impegno congiunto del Centro di coordinamento della medicina di genere dell'ISS e dal Ministero della salute, con la collaborazione del tavolo tecnico-scientifico di esperti e referenti per le Regioni e con il grande contributo dei referenti degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), i cui lavori hanno portato alla costituzione di un tavolo IRCCS permanente dedicato alla medicina di genere. Il predetto Piano è stato inoltre condiviso e perfezionato con il supporto di AGENAS e AIFA.



L'attenzione verso la medicina di genere come “nuova lente” attraverso cui studiare e applicare la medicina in tutte le sue branche, oltre ad avere una rilevanza clinica, ha delle implicazioni etiche particolarmente rilevanti. Infatti, ha l'obiettivo di garantire ad ogni individuo l'accesso a trattamenti differenti che rafforzano ulteriormente i concetti, profondamente attuali, di “personalizzazione delle terapie” e “centralità del paziente”. La medicina di genere rappresenta quindi una doverosa e fondamentale dimensione interdisciplinare della medicina, che deve garantire un approccio alla persona studiato a partire dalla consapevolezza che esista una asimmetria biologica e di genere, e che questa sia rilevante.

Le implicazioni della medicina di genere si sono rivelate centrali nell'ambito dell'epidemia da SARS-CoV-2 che si è diffusa in scala globale. L'infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19) ha manifestato una ampia suscettibilità alla dimensione del genere, che ha riguardato, tra gli altri, la prevalenza, la severità e la mortalità. In tale contesto, la diffusione dell'epidemia è andata di pari passo con la ricerca e con la proliferazione di letteratura, anche dedicata alla componente del genere, la cui fondatezza e il cui rigore scientifico sono risultati non sempre ineccepibili.

Il presente testo, redatto da referenti del tavolo IRCCS per la medicina di genere, è nato dall'esigenza di elaborare un contributo che potesse raccogliere, analizzare secondo criteri di validazione scientifica e organizzare le evidenze scientifiche emerse e emergenti sulla correlazione tra l'infezione da SARS-CoV-2 e il genere. Avvalendosi della profonda e ramificata competenza scientifica delle autrici e degli autori, a testimonianza dell'avanguardia e dell'eccellenza degli IRCCS, è stato possibile pensare e realizzare, in tempi brevissimi, il presente contributo che esamina la correlazione tra infezione da SARS-CoV-2 e genere articolandosi in due principali dorsali: una inerente al legame tra patologia e genere e l'altra inerente alla correlazione tra patologia e genere in condizioni di fragilità e comorbidità.

La prima parte, legata all'analisi della patologia, ne analizza in ottica di genere l'epidemiologia, le basi biologiche, l'approccio terapeutico e la risposta ai farmaci, la prevenzione farmacologica primaria e la prognosi, dedicando un approfondimento, in ottica di



genere, a due particolari categorie: gli operatori e le operatrici sanitari/e e la popolazione pediatrica.

La seconda parte, dedicata alla correlazione tra la patologia e il genere in condizioni di fragilità e comorbidità è declinata in diverse aree tematiche quali gli aspetti cardiovascolari, endocrino-metabolici, immunologici, neurologici e oncologici.

Il documento redatto rappresenta uno strumento fondamentale, una bussola certificata e marchiata IRCCS per orientarsi all'interno della letteratura dedicata alla correlazione tra genere e infezione da SARS-CoV-2. In tale scenario, il genere si conferma, ancora una volta, la lente attraverso cui è doveroso osservare la dimensione di salute e di malattia delle persone, proprio a partire dalla ricerca, che rappresenta la base della filiera sanitaria. Solo procedendo in questa direzione sarà possibile garantire la piena appropriatezza degli interventi offerti dal nostro SSN, nel rispetto delle differenze di genere rese evidenti dalla letteratura scientifica.

La redazione del presente documento dedicato alla correlazione tra COVID-19 e medicina di genere si inserisce nell'ambito di un percorso più ampio, promosso dalla Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in Sanità, volto al potenziamento degli IRCCS in ottica di Rete. L'obiettivo è sviluppare, attraverso il confronto e la collaborazione scientifica su tematiche attuali e condivise, una rete dinamica e sinergica che non si identifichi in 51 unità separate, ma in un sistema coeso e consolidato composto da 51 spot di eccellenza disseminati nel territorio nazionale.

Dott.ssa Maria Novella Luciani, Ministero della salute

Dott.ssa Chiara Mannelli, Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS



Tavolo di lavoro IRCCS

Medicina di Genere – COVID-19

Marta Allena - *IRCCS Fondazione Mondino, Pavia*

Marialuisa Appetecchia - *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Stefania Bargagna - *IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone (PI)*

Giovanna Borsellino - *IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma*

Lorenzo Brambilla – *IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi Onlus, Milano*

Serenella Castelvechio - *IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)*

Annamaria Cattaneo - *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*

Antonio Cherubini - *IRCCS INRCA, Ancona*

Susanna Chiocca - *IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano*

Paola Cudia - *IRCCS Ospedale San Camillo srl, Venezia*

Laura Adelaide Dalla Vecchia - *IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia*

Maria Benedetta Donati - *IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)*

Cinthia Farina - *IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano*

Milena Fini - *IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*

Laura Folini - *IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)*

Barbara Garavaglia - *Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C.Besta” Milano*

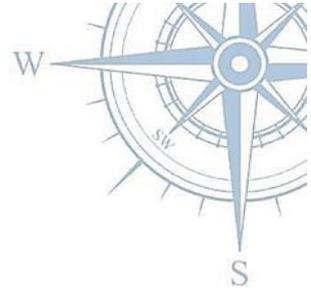
Stefania Gori - *IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)*

Elvira Grandone - *IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia*

Stefano Greggi - *Istituto Nazionale Tumori Pascale, Napoli*

Cecilia Invitti - *IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano*

Maria Paola Landini - *IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*



Giuseppina Liuzzi - *Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani"-IRCCS, Roma*

Alessandra Maestro - *IRCCS materno infantile Burlo Garofolo di Trieste*

Chiara Mannelli - *Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo (TO)*

Emanuela Mazzon - *IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo, Messina*

Rosalba Miceli - *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano*

Paola Mosconi - *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*

Oriana Nanni - *Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST-IRCCS, Meldola (FC)*

Monica Napolitano - *Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)-IRCCS, Roma*

Rossella E. Nappi - *IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia*

Mariacristina Parravano - *IRCCS Fondazione Bietti, Roma*

Federica Provini - *IRCCS Istituto delle Scienze neurologiche di Bologna*

Benedetta Riboldi - *IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia, Reggio Emilia*

Giuseppe Rosano - *IRCCS San Raffaele Pisana, Roma*

Giuseppe Toffoli - *Centro di Riferimento Oncologico IRCCS (CRO), Aviano (PN)*

Daniela Trabattoni - *IRCCS Centro Cardiologico Monzino, Milano*



Premesse

L'obiettivo del presente documento è mettere in evidenza, considerando il genere come determinante di potenziali differenze, i principali aspetti della patologia COVID-19. A tale scopo, il tavolo di lavoro IRCCS permanente, dedicato alla medicina di genere, ha revisionato le pubblicazioni scientifiche e i dati epidemiologici relativi alla pandemia. Tali dati indicano uno svantaggio del sesso/genere maschile che ha manifestato una maggior severità di sintomi ed un esito più infausto rispetto al sesso/genere femminile. La sintesi delle basi biologiche che segnano la differente capacità dell'ospite di rispondere all'infezione da SARS-CoV-2, consente di interpretare le evidenze disponibili sull'andamento clinico, sulla risposta terapeutica e sulla prognosi finale.

Le casistiche fin qui analizzate in tutti quei Paesi che hanno riportato dati disaggregati per sesso, inclusa l'Italia, indicano che è il genere a fare la differenza, soprattutto nelle fasce di età inferiori agli 80 anni, in modo del tutto simile alle infezioni da altri coronavirus recenti (SARS, MERS). Al di là di talune differenze biologiche legate al sesso nella capacità di far fronte all'infezione da SARS-CoV-2, l'analisi dei dati indica l'importanza di prendere in considerazione variabili demografiche e sociali capaci di influenzare il tasso di variazione nella risposta dell'ospite sulla base del sesso di appartenenza e delle eventuali patologie preesistenti. Oltre al fattore età, che rappresenta un chiaro elemento di fragilità nel contesto assistenziale della patologia COVID-19, lo studio di alcune comorbidità in ambito cardiovascolare, endocrino-metabolico, immunologico, oncologico e neurologico offre, infatti, la possibilità di identificare le categorie di soggetti a maggior rischio di fatalità. Condizioni pre-esistenti, tra cui la patologia cardiovascolare, il diabete, l'obesità, la broncopneumopatia ostruttiva, i tumori, stati di immunosoppressione, sono alla base di una vulnerabilità biologica comune ai due sessi che appare, però, modulata da comportamenti e stili di vita che dimostrano una disparità di genere. L'attitudine alla prevenzione, intesa anche come attenzione al proprio stato di salute, il monitoraggio periodico dei fattori di rischio e l'aderenza agli eventuali trattamenti farmacologici, oltre che lo stato occupazionale e il ruolo



sociale, rappresentano elementi di differenza in grado di condizionare la patologia COVID-19 in relazione al genere a molteplici livelli.

Tale prospettiva è di fondamentale importanza perché soltanto prendendo in considerazione la complessità dei fattori biopsicosociali coinvolti, i ricercatori, i clinici e gli esperti di politiche sanitarie potranno, da un lato, identificare strategie preventive capaci di ridurre il rischio di esposizione all'infezione SARS-CoV-2 limitandone la trasmissione e, dall'altro, mettere in atto presidi diagnostico-terapeutici adeguati a contrastare la progressione della patologia COVID-19 ed il suo tasso di fatalità.

La ricognizione dei principali distretti dell'organismo coinvolti nell'infezione da SARS-CoV-2 pone, inoltre, l'attenzione sull'impatto multisistemico della patologia COVID-19 e costituisce un presupposto essenziale per comprendere non soltanto le conseguenze a breve termine, ma anche quelle a lungo termine sulla salute futura di individui di ogni sesso ed età. A tale riguardo, è opportuno sottolineare la necessità di un monitoraggio periodico degli individui che hanno superato l'infezione da SARS-CoV-2. Anche in questo caso la prospettiva di genere può fornire indicazioni fondamentali sul piano dell'organizzazione delle risorse da destinare a tali aspetti e sugli specifici bisogni preventivi del singolo individuo. D'altra parte, è oltremodo importante evidenziare l'impatto indiretto della patologia COVID-19 sulla salute di tutti coloro che necessitano di controlli programmati e di cure per malattie croniche di varia natura che possono coincidere con quelle chiamate in causa nella maggior suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2.

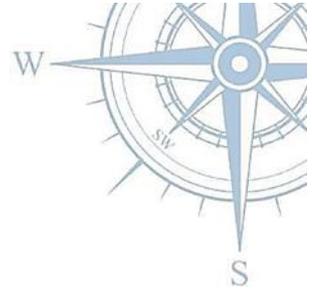
L'identificazione di percorsi dedicati alla fragilità è, dunque, necessaria al fine di garantire l'accesso ai servizi sanitari per il regolare monitoraggio dello stato di malattia e dell'aderenza terapeutica, due dimensioni del percorso assistenziale che possono essere compromesse dal timore del rischio di contagio e dalle disposizioni in tema di distanziamento sociale. In senso generale, tale difficoltà di accesso può comunque interessare tutti gli individui che necessitano di un intervento sanitario per la risoluzione di un problema di recente insorgenza o, ancora, tutti coloro che prendono regolarmente parte a campagne di screening su larga scala a fini preventivi.



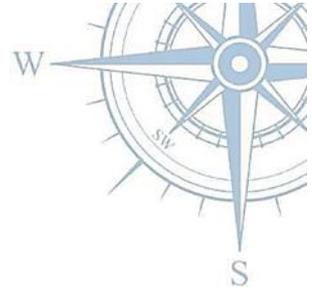
Si è posta anche l'attenzione su due particolari gruppi di fragilità costituiti dalla popolazione infantile e dagli/le operatori/trici sanitari/e che, per motivi diversi, sono categorie a maggior rischio di esposizione all'infezione da SARS-CoV-2 e si trovano ad avere una più elevata possibilità di sviluppare la patologia COVID-19, in modo variabile a seconda dell'età e dello stato di salute pre-esistente. Dall'analisi dei dati emerge l'importanza di delineare percorsi di sorveglianza attiva, capaci di limitare la diffusione della pandemia, senza trascurare le ricadute psico-sociali in ambito familiare, relazionale e occupazionale.

Il gruppo di lavoro IRCCS dedicato alla medicina di genere ha operato con la consapevolezza che l'approccio genere-specifico può davvero fornire le opportunità necessarie a promuovere l'appropriatezza delle cure in una prospettiva più ampia, ma, al contempo, più precisa. E' auspicabile una messa a fuoco di percorsi diagnostico-terapeutici personalizzati, che inevitabilmente devono tener conto di una serie di quesiti ancora aperti, che la ricerca scientifica si propone di colmare.

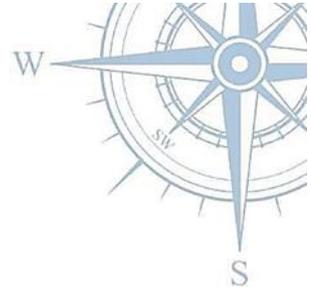
I messaggi chiave di questo documento iniziale vogliono rappresentare uno stimolo ad approfondire le specificità di genere dell'infezione da SARS-CoV-2 in ambito biomedico, nella speranza che da una maggior comprensione della patologia COVID-19 possa derivare un'organizzazione socio-sanitaria sempre più capace di rispondere alle esigenze della collettività.



1. La patologia COVID-19 correlata con il genere



1.1.La patologia COVID-19 correlata con il genere. Epidemiologia



Obiettivo

Valutare l'impatto di patologie pre-esistenti e fattori di rischio, eventualmente influenzati dal genere, sull'infezione da COVID-19 e sulla severità/mortalità della malattia.

Evidenze

Introduzione

Al 6 giugno 2020 il COVID-19 annoverava quasi 7 milioni di casi nel mondo con quasi 400.000 decessi. L'Italia, con oltre 33.000 decessi, è certamente uno dei paesi più colpiti, particolarmente nelle regioni del Nord.

Poiché l'epicentro iniziale della pandemia è localizzato in Cina, la maggior parte dei dati sui/le pazienti con COVID-19 proviene da questa regione. L'inclusione di dati provenienti da tutto il mondo e lo sviluppo di modelli adeguati sono importanti per definire gli aspetti epidemiologici e clinici della malattia da SARS-COV-2. Infatti, le diverse strategie di screening e di organizzazione del sistema sanitario, i diversi protocolli attuati dai governi e quindi i comportamenti della popolazione, la differente composizione della popolazione stessa in termini di età, le diverse soglie di ospedalizzazione, hanno diversamente condizionato i numeratori e denominatori su cui basiamo le analisi statistiche e quindi le stime epidemiologiche e cliniche. Al momento, sono soprattutto rari i dati disaggregati per sesso. Pertanto, molte delle analisi rappresentano suggerimenti, seppur fondati, piuttosto che chiare e definitive conclusioni.

Patologie pre-esistenti

Rispetto alle patologie presenti prima della malattia da SARS-CoV-2, non è ancora chiaro in che misura queste predispongano all'infezione, mentre sembra che certamente ne condizionino negativamente il decorso. Su 44.672 casi di COVID-19, più del 10% dei/le pazienti deceduti/e aveva una precedente diagnosi di patologia cardiovascolare, mentre la



mortalità in assenza di patologia cronica scendeva allo 0.9%¹. Tuttavia, è noto come la presenza di una patologia cronica, quale lo scompenso cardiaco, aumenti la suscettibilità alle infezioni polmonari e all'influenza, probabilmente a causa della ridotta risposta immunitaria in questi/e pazienti.² E' verosimile che tale suscettibilità giuochi un ruolo anche per l'infezione da SARS-CoV-2.³

Ipertensione arteriosa e cardiopatia ischemica

L'ipertensione arteriosa e la cardiopatia ischemica sono frequenti patologie pre-esistenti riscontrate nei/le pazienti con COVID-19 e sono associate a quadri clinici più gravi e a maggiore mortalità.^{4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14} In Italia, l'elevato numero di comorbidità,

¹ Our world in data <https://ourworldindata.org/>

² Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet* 2013;381:496-505.

³ Vardeny O, Madjid M, Solomon SD. Applying the Lessons of Influenza to COVID-19 During a Time of Uncertainty. *Circulation* 2020;141:1667-9.

⁴ Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.

⁵ Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.2648.

⁶ Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395:1038]. *Lancet* 2020;395:1054-62.

⁷ Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet* 2020 Jan 30;:]. *Lancet* 2020;395:497-506.

⁸ Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med* 2020;e200994.

⁹ Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA* 2020;323:1061-9.

¹⁰ Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State [published online ahead of print, 2020 Mar 19]. *JAMA* 2020;323:1612-4.

¹¹ Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.

¹² Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med* 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.

¹³ Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1] [retracted in: *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;]. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2007621.



insieme all'età avanzata, che ha caratterizzato i/le pazienti ricoverati per COVID-19 potrebbero aver quindi pesato sull'elevato numero di complicanze, sulla loro gravità e sul peggiore outcome.

Diabete, dislipidemia, obesità

Diabete, dislipidemia, obesità, che sono anche tra i principali fattori di rischio cardiovascolare, rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di malattie infettive, COVID-19 incluso, con meccanismi analoghi di alterazione della funzione immunitaria.^{15 16 17 18} La malattia cardiovascolare condizionerebbe sfavorevolmente anche la prognosi nel/la paziente affetto da COVID-19. In aggiunta, un'aumentata frequenza di complicanze cardiovascolari post- COVID-19 potrebbe ulteriormente peggiorare la prognosi con meccanismi complessi, multifattoriali e bidirezionali, così come dimostrato in altre malattie virali.^{19 20}

Disturbi del sistema nervoso autonomo

Anche il sistema nervoso autonomo (SNA) ha un ruolo fondamentale nel mantenere l'omeostasi cardiocircolatoria e polmonare e nel contrastare l'infiammazione. Pazienti con prevalente attività simpatica a riposo sono caratterizzati/e da indici infiammatori

¹⁴ Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *JAMA Cardiol* 2020;e200950.

¹⁵ Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, et al. Association of lymphopenia with risk of mortality among adults in the US general population. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1916526.

¹⁶ Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-38.

¹⁷ Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2015;15:104-16.

¹⁸ Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017;127:1-4.

¹⁹ Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-53.

²⁰ Davis MM, Taubert K, Benin AL, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1498-502.



aumentati, ridotta sensibilità barocettiva, minore accoppiamento cardiorespiratorio.^{21 22}

Al contrario, una maggiore attivazione del sistema vagale risulta limitare l'infiammazione e favorire l'accoppiamento cardiorespiratorio. Poiché molte delle malattie cardiovascolari, neurodegenerative, respiratorie, metaboliche croniche si accompagnano ad alterazioni del SNA,²³ è ipotizzabile che questo sia implicato nei meccanismi fisiopatologici del COVID-19 e che la valutazione del profilo SNA di ciascun/a paziente possa contribuire alla stratificazione del rischio in corso di infezione.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Analoghe considerazioni possono essere fatte per i/le pazienti con Covid-19 e pre-esistente *diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)*, la cui prevalenza è riportata più alta nei/le pazienti cinesi con presentazione clinica più grave e con peggior outcome. Una recente meta-analisi²⁴ che include 11 studi per un totale di 2002 pazienti, ha confermato che la pre-esistente BPCO, se in forma grave, aumenta di 4 volte il rischio di sviluppare una malattia da SARS-CoV-2 più seria e complicata. In tal senso, i/le pazienti affetti da BPCO dovrebbero avere la massima attenzione a prevenire l'infezione. Non è ancora chiarito se le comorbidità si associno ad aumentata mortalità indipendentemente dall'età, infatti nei soggetti più giovani le comorbidità non sono risultate predittive dell'outcome, così come non è del tutto chiaro se abbiano un peso diverso nella popolazione maschile e femminile. In Lombardia, ad esempio, se, da un

²¹ La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.

²² Pinna GD, Porta A, Maestri R, De Maria B, Dalla Vecchia LA, La Rovere MT. Different estimation methods of spontaneous baroreflex sensitivity have different predictive value in heart failure patients. *J Hypertens* 2017;35:1666-75.

²³ Dalla Vecchia L, De Maria B, Marinou K, et al. Cardiovascular neural regulation is impaired in amyotrophic lateral sclerosis patients. A study by spectral and complexity analysis of cardiovascular oscillations. *Physiol Meas.* 2015;36:659-70.

²⁴ Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25889.



lato, la mortalità nel sesso maschile è stata superiore, dall'altro, il numero di patologie pre-esistenti nei due sessi è risultato simile per le patologie cardiovascolari, quali l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale e l'ictus, mentre la cardiopatia ischemica, insieme alle malattie metaboliche, dislipidemia e diabete, alle patologie tumorali, e alle malattie respiratorie (in particolare la BPCO), è risultata più frequente negli uomini.²⁵

Insufficienza renale

Il ruolo della funzione renale nel determinismo della severità della malattia e della sua mortalità è stato riportato in un esteso gruppo di pazienti cinesi (oltre 700)²⁶ e in un più piccolo gruppo di pazienti/e italiani/e, in cui l'ipalbuminemia era associata a rischio di mortalità più alta.²⁷

Tumori

I/Le *pazienti/e oncologici/che* sono maggiormente esposti/e a SARS-CoV-2 sia per i numerosi accessi ospedalieri e sia perchè immuno-compromessi/e. Tutti i tipi di tumori sembrano essere associati ad alta prevalenza, morbilità e mortalità da COVID-19. Nello studio di Lee e altri²⁸ si è osservato che il rischio di morte nei/lle pazienti/e oncologici COVID-19 sembra essere principalmente associato all'età avanzata, al sesso maschile e alle comorbilità, senza grosse differenze per tipo di terapia. Per il cancro del polmone i fattori di rischio specifici per le complicanze da COVID-19 sono: età avanzata, significative comorbilità cardiovascolari e respiratorie, fumo, compromissione o soppressione immunitaria correlata al trattamento.²⁹

²⁵ www.regione.lombardia.it

²⁶ Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-838.

²⁷ Violi F, Cangemi R, Romiti GF, et al. Is albumin predictor of mortality in COVID-19? [published online ahead of print, 2020; Jun 22]. *Antioxid Redox Signal* 2020.

²⁸ Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study [published online ahead of print, 2020 May 28]. *Lancet* 2020;S0140-6736(20)31173-9.

²⁹ Passaro A, Peters S, Mok TSK, Attili I, Mitsudomi T, de Marinis F. Testing for COVID-19 in lung cancer patients [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Ann Oncol* 2020;S0923-7534(20)39293-0.



Risposta a farmaci

Dei fattori di rischio, eventualmente disaggregati per genere e collegati alla risposta a farmaci pre-esistenti o in corso di infezione tratta un capitolo ad hoc di questo lavoro a cui rimandiamo (“Approccio Terapeutico e risposta a farmaci”). In questo settore, sono in corso di completamento studi italiani sia a livello ospedaliero, che della medicina del territorio, che permetteranno anche una disaggregazione sulla base del genere.

Manifestazioni oculari del COVID-19

Tra gli aspetti meno citati nella compromissione degli organi di senso da COVID-19, che possono essere influenzati dal genere, sono le manifestazioni oculari.

Fin dalle prime diagnosi di infezione da SARS-Coronavirus, si è evidenziato un coinvolgimento oculare.³⁰ Il Dr Li Wenliang, oculista, è stato tra i primi ad aver allertato la comunità scientifica sulla pericolosità di questa nuova infezione, che gli è stata letale.

La congiuntivite, presente in circa lo 0,8% dei/lle pazienti che hanno contratto infezione da SARS-CoV-2, è una manifestazione clinica di COVID-19. Uno studio su pazienti con sintomatologia respiratoria da moderata a grave (il 65,8% dei quali di sesso maschile ed età media di 65,8 anni), ha riportato la presenza di iperemia congiuntivale, chemosi, epifora e secrezioni in un terzo dei casi, in assenza di disturbi della visione. In circa il 5% dei casi con positività mediante RT-PCR del tampone rino-faringeo, anche il tampone congiuntivale risultava positivo.³¹

SARS-CoV-2 può essere ritrovato nelle lacrime e nella congiuntiva di pazienti affetti/e da COVID-19 e studi di immunoistochimica hanno dimostrato la replicazione virale nella

³⁰ Siedlecki J, Brantl V, Schworm B, et al. COVID-19: Ophthalmological Aspects of the SARS-CoV 2 Global Pandemic. COVID-19: ophthalmologische Aspekte der globalen SARS-CoV-2-Pandemie. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020;237:675-80.

³¹ Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *JAMA Ophthalmol* 2020;138:575-8.



mucosa congiuntivale.^{32 33} L'epitelio congiuntivale sembra essere una potenziale porta di infezione per il virus. A livello oculare la trasmissione dell'infezione può avvenire attivamente attraverso le lacrime e passivamente attraverso il dotto nasolacrimale, che rappresenta una via di passaggio dall'occhio verso il tratto respiratorio.³⁴

L'ingresso cellulare del virus SARS-CoV-2 avviene attraverso il recettore dell'enzima II che converte l'angiotensina (ACE-2), tale recettore a livello oculare, è presente nella retina e nell'umor acqueo.³⁵ L'analisi mediante dettagliate tecniche di imaging quali la tomografia a coerenza ottica (OCT) ha consentito di evidenziare la presenza di lesioni iperreflettenti bilaterali a livello dello strato delle cellule ganglionari retiniche e nello strato plessiforme interno della retina.³⁶

Coinvolgimento di genere?

I pochi dati disaggregati per sesso³⁷ indicano che, rispetto agli uomini, le donne presentano meno complicanze e mortalità. Sono stati ricercati i motivi nelle diversità legate al sesso, come ad esempio la diversa espressione dell'ACE2, del corredo cromosomico, della differente incidenza di malattie reumatiche autoimmuni e delle diverse risposte alle relative terapie. Tuttavia, queste osservazioni danno un quadro incompleto, se non si considerano insieme agli aspetti biologici, comportamentali, sociali che possono significativamente influenzare la malattia e le sue conseguenze. Fattori di genere possono condizionare infine l'impatto del COVID-19 sulla gestione delle

³² Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures [published online ahead of print, 2020 May 7].

³³ Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25725.

³⁴ Qing H, Li Z, Yang Z, et al. The possibility of COVID-19 transmission from eye to nose. *Acta Ophthalmol* 2020;98(3):e388.

³⁵ Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.

³⁶ Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet* 2020;395:1610.

³⁷ Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19 [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):e20.



patologie croniche e della popolazione anziana, in quanto le donne costituiscono la più alta percentuale di caregiver. Questi concetti sono ben argomentati in un commento sul *Journal of Women's Health*³⁸: *“è urgente che venga adottata una lente di genere per studiare la pandemia e i suoi effetti, questo diventa particolarmente importante nelle popolazioni svantaggiate e nelle comunità più povere, dove le donne sono più vulnerabili”*.

Ad un paradosso socio-economico riguardante la diffusione del COVID-19 in Italia hanno recentemente fatto cenno Bonaccio et al osservando come, nonostante l'infezione si sia dapprima maggiormente diffusa in aree geografiche più ricche ed industrializzate, quelle del Nord, lo scenario post-pandemia costringerà probabilmente la fascia più vulnerabile della popolazione (e, ovviamente, le donne) ad affrontare i postumi più gravi e protratti nel tempo.³⁹

Conclusioni

Le informazioni disponibili sull'andamento dell'infezione, sulle sue forme di diversa severità clinica e sullo scenario dei fattori di rischio sono ancora quotidianamente in evoluzione nelle varie regioni del mondo e difficilmente inquadrabili in maniera approfondita in rapporto al genere.

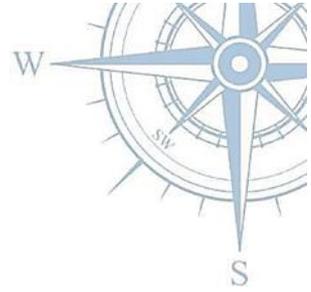
Siamo fiduciosi che gradatamente i risultati di clinical trials ed il calcolo dei dati che si stanno accumulando permetteranno di formulare conclusioni più solide sul ruolo del genere nelle risposte qui riportate.

Quesiti aperti

- Rimane da stabilire quanto le osservazioni epidemiologiche riportate siano influenzate da fattori non ancora completamente chiariti, quali la diversità delle

³⁸ Gausman J, Langer A. Sex and Gender Disparities in the COVID-19 Pandemic. *J Womens Health (Larchmt)* 2020;29:465-6.

³⁹ Bonaccio, M, Iacoviello, L, Donati MB, de Gaetano G. A socio-economic paradox in the COVID-19 pandemia in Italy? *Med J Hematol Inf Dis*, in press, 2020.

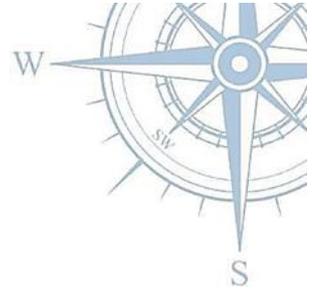


aree geografiche, dei protocolli attuati dai vari governi, delle soglie di ospedalizzazione e in generale di organizzazione dei vari sistemi sanitari.

- Molti dei dati finora disponibili vanno ancora disaggregati per genere e sesso.

Messaggio in punti: sintesi, evidenze e prospettive

- Patologie pre-esistenti (ipertensione, cardiopatia ischemica, diabete, broncopneumopatia, insufficienza renale) possono condizionare la suscettibilità all'infezione, ma soprattutto il decorso e la severità della malattia stessa.
- Manca ancora una disaggregazione per generi dei dati disponibili.
- Fattori di rischio quali età avanzata sesso maschile e vari aspetti correlati alle abitudini di vita potrebbero avere impatto diverso in condizioni geografiche e socioeconomiche diverse.



1.2. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Basi Biologiche



Obiettivo

Illustrare le possibili ragioni biologiche per l'espressione distinta di COVID-19 nei due sessi.

Evidenze

SARS-CoV-2: interazione con cellula ospite, ACE2 e TMPRSS2

La pandemia da COVID-19 è causata da un nuovo ceppo virale chiamato SARS-CoV-2, un virus a singola elica di RNA della famiglia dei *Coronaviridae*. L'ingresso nella cellula dell'ospite, essenziale per la sopravvivenza e propagazione del virus, inizia grazie all'interazione tra la proteina Spike esposta sul capsido virale e la proteina dell'ospite ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2), già nota come recettore per altri coronavirus^{40 41}. ACE2 è espressa in molti organi, incluso cuore, rene e polmone, è un enzima del sistema della renina-angiotensina e limita la vasocostrizione e l'infiammazione⁴². Il legame al coronavirus provoca la diminuzione dei livelli disponibili di ACE2 sulla membrana cellulare e, di conseguenza, della sua azione protettiva nel polmone⁴³. È importante sottolineare che l'espressione e l'attività di ACE2 può cambiare in funzione del sesso⁴⁴. Questo fenomeno può essere determinato in parte dall'azione degli ormoni sessuali⁴⁵, in parte dall'assetto cromosomico,

⁴⁰ Zhou P, Yang XL, Wang X et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273.

⁴¹ Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280.

⁴² Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting Enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 Receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46:586-590.

⁴³ Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting Enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 Receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46:586-590

⁴⁴ Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res* 2020; 157:104833

⁴⁵ Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res* 2020; 157:104833



poiché il gene codificante per ACE2 si trova in una regione che sfugge all'inattivazione del cromosoma X⁴⁶ generando un dosaggio genico potenzialmente sbilanciato nei due sessi. Interessante è anche l'osservazione che il testicolo, soprattutto le cellule di Leydig e di Sertoli, esprime ACE2 in modo molto più marcato rispetto all'ovaio e a livelli circa 3 volte superiori rispetto alle cellule epiteliali di tipo II degli alveoli polmonari⁴⁷. Questa evidenza ha indotto a ipotizzare che i testicoli rappresentino una riserva virale, che potrebbe da un lato sostenere il perdurare dell'infezione nell'uomo e dall'altro contribuire ai livelli plasmatici di ACE2 più elevati negli uomini rispetto alle donne in presenza di complicanze cardiovascolari⁴⁸. Da ultimo, anche i bassi livelli di androgeni età- ed infezione-dipendenti⁴⁹ potrebbero costituire un ulteriore tassello nella comprensione della maggior fragilità maschile. In seguito al legame con ACE2, SARS-CoV-2 usa una proteasi della cellula ospite chiamata TMPRSS2 per tagliare la proteina Spike e procedere con la fusione della membrana⁵⁰. TMPRSS2 è un noto gene direttamente regolato dagli androgeni e abbondantemente presente a livello prostatico e testicolare⁵¹.

Queste evidenze suggeriscono l'ipotesi di un'espressione fenotipica distinta del sistema cellulare necessario per l'interazione con SARS-CoV-2 nei due sessi in tessuti rilevanti per questo tipo di infezione.

⁴⁶ Tukiainen T, Villani AC, Yen A et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 2017; 550: 244-8

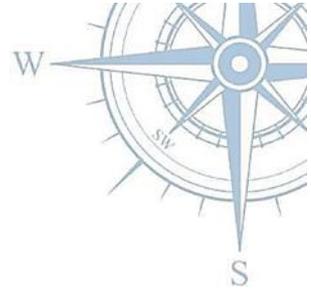
⁴⁷ Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells* 2020; 9: 920-8

⁴⁸ Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J.* 2020; 41(19):1810-7

⁴⁹ Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2020;EJE-20-0361

⁵⁰ Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280

⁵¹ Wu D, Zhang C, Shen Y, et al. Androgen receptor-driven chromatin looping in prostate cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 474-480



SARS-CoV-2, cromosoma X ed ormoni sessuali come regolatori dell'immunità

Il sesso è una variabile biologica che incide profondamente sulla risposta immunitaria. Gli individui di sesso maschile mostrano maggiore prevalenza e gravità di infezioni batteriche, virali, e parassitiche, mentre le donne reagiscono con una risposta più vigorosa ed efficace sia alle infezioni che ai vaccini⁵². Nelle precedenti epidemie da coronavirus gli uomini avevano un tasso di letalità nettamente superiore a quello delle donne⁵³. Anche nel caso di infezione da SARS-Co-V2 i dati attualmente disponibili mostrano una minore incidenza di casi gravi e di mortalità tra le donne⁵⁴. Al miglior esito delle infezioni osservato nelle donne contribuiscono sia la risposta immunitaria innata, immediata ed aspecifica, che la risposta adattativa con la produzione di anticorpi e la generazione di linfociti della memoria.

Immunità innata

Gli individui di sesso femminile presentano un'aumentata espressione del recettore TLR7⁵⁵ che lega RNA a singola elica come quello del virus SARS-CoV2 promuovendo la produzione di interferone di tipo I, un potente antivirale. Le donne affette da COVID-19 sono, inoltre, soggette con minore frequenza alla sindrome da rilascio di citochine (CRS), una reazione infiammatoria determinata dal rilascio massiccio e prolungato di mediatori pro-infiammatori che può portare a iper-permeabilità vascolare, insufficienza multiorgano, e morte⁵⁶.

⁵² Klein SL & Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16, 626–638

⁵³ Karlberg J, Chong DSY & Lai WYY. Do Men Have a Higher Case Fatality Rate of Severe Acute Respiratory Syndrome than Women Do? *Am J Epidemiol* 2004; 159: 229–231

⁵⁴ Peckham H, de Grujter N, Raine C, Radziszewska A et al. Sex-bias in COVID-19: a meta-analysis and review of sex differences in disease and immunity. 2020 doi:10.21203/rs.3.rs-23651/v2

⁵⁵ Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol* 2018; 3: 8855

⁵⁶ Berlin DA, Gulick RM & Martinez FJ. Severe Covid-19. *New Engl J Med* 2020, doi:10.1056/nejmcp2009575



Immunità adattativa

Gli individui di sesso femminile mostrano un maggiore numero di linfociti T CD4+, un più alto rapporto CD4+/CD8+, una maggiore attivazione dei linfociti T e della polarizzazione in senso Th2, ed, infine, un aumento dei linfociti B e dei livelli di immunoglobuline⁵⁷. La riduzione e l'esaurimento funzionale dei linfociti T sono tipiche del COVID-19, correlano con la severità di malattia⁵⁸, ma non sono stati descritti nei due sessi. Invece, ad oggi, emerge una maggiore risposta anticorpale contro il SARS-CoV-2 nelle donne, soprattutto nelle prime fasi dell'infezione⁵⁹.

Risposte ai vaccini

Le donne mostrano una maggiore risposta alle vaccinazioni, con una produzione anticorpale almeno doppia rispetto a quella degli uomini^{60 61}. Questa differenza è presente già prima della pubertà, suggerendo che gli ormoni non siano determinanti fondamentali per questo dimorfismo. Inoltre, anche la risposta cellulare ad alcune vaccinazioni è maggiore nelle donne⁶².

Oltre al gene ACE2, il cromosoma X contiene circa 1200 geni, i cui prodotti sono anche coinvolti nei processi immunologici⁶³. E' stato suggerito che la presenza di due cromosomi X e la mancata inattivazione di uno di essi siano la causa dell'iper-responsività del sistema

⁵⁷ Klein SL & Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16, 626–638

⁵⁸ Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 *Front Immunol* 2020; 11:827

⁵⁹ Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between sex. *J Med Virol* (2020); 1-5

⁶⁰ Klein SL & Poland GA. Personalized vaccinology: One size and dose might not fit both sexes. *Vaccine* 2013; 31: 2599–2600

⁶¹ Fink AL & Klein SL. The evolution of greater humoral immunity in females than males: implications for vaccine efficacy. *Curr Opin Physiology* 2018; 6: 16–20

⁶² Umlauf, B. J. et al. Associations Between Demographic Variables and Multiple Measles-Specific Innate and Cell-Mediated Immune Responses After Measles Vaccination. *Viral Immunol* 25, 29–36 (2012)

⁶³ Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 2005; 434: 325–337



immunitario degli individui di sesso femminile⁶⁴. Tra i geni legati al cromosoma X e con maggiore espressione nel sesso femminile troviamo il TLR7⁶⁵ (importante per la produzione del interferone di tipo I, e per la maturazione dei linfociti B e lo switch alla produzione di IgG), la proteina CXCR3⁶⁶ (recettore di superficie usato dai linfociti T antiinfiammatori per migrare nei siti di infiammazione), ed il CD40L⁶⁷ (espresso sui linfociti T fornisce ai linfociti B il segnale di sopravvivenza, attivazione e maturazione necessario per la conseguente produzione di anticorpi).

Il dimorfismo sessuale dell'immunità è determinato anche dall'azione degli ormoni sessuali per i quali le cellule immunitarie hanno recettori specifici. Mentre gli estrogeni possono stimolare o inibire le risposte immunitarie a seconda dei livelli raggiunti, il testosterone le sopprime⁶⁸. Studi in topi infettati con il precedente virus SARS-CoV hanno mostrato come i maschi siano più suscettibili a questa infezione ed esposti a maggiore mortalità dei topi femmina, e che il trattamento con antagonisti degli estrogeni incrementi la mortalità nelle femmine⁶⁹, indicando il ruolo protettivo degli estrogeni nell'infezione da coronavirus, ma non chiarendo se il meccanismo si espliciti a livello del sistema immunitario e/o di altri tessuti.

In sostanza, le regioni di cromosomi X attive in sinergia con gli ormoni sessuali possono fare la differenza nel modellare il tipo, l'entità e la durata delle risposte infiammatorie e spiegare il basso rischio e una migliore prognosi dell'infezione da SARS-CoV-2 nelle donne.

⁶⁴ Syrett CM & Anguera MC. When the balance is broken: X-linked gene dosage from two X chromosomes and female-biased autoimmunity. *J Leukocyte Biol* 2019; 106: 919–932

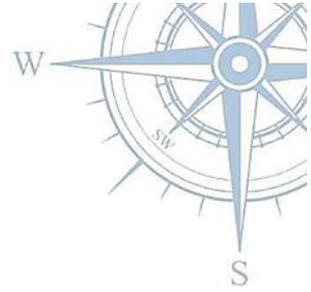
⁶⁵ Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol* 2018; 3: 8855

⁶⁶ Oghumu S, Varikuti S, Stock J, Volpedo G et al. CXCR3 Escapes X Chromosome Inactivation in T Cells during Infection: Potential Implications for Sex Differences in Immune Responses. *J Immunol* 2019; 203: 789–794

⁶⁷ Sarmiento L, Svensson J, Barchetta I, Giwerzman A & Cilio CM. Copy number of the X - linked genes TLR7 and CD40L influences innate and adaptive immune responses. *Scand J Immunol* 2019; 90, e12776

⁶⁸ Klein SL & Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16, 626–638

⁶⁹ Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, et al. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol*. 2017;198 :4046-53

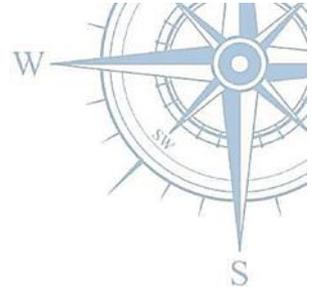


Quesiti aperti

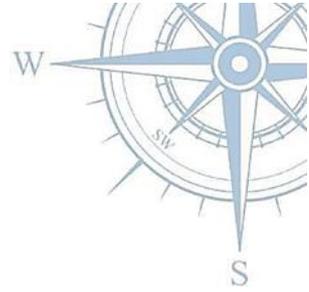
- Espressione e/o attività sesso-specifiche di ACE2 e TMPRSS2 in seguito all'interazione con SARS-CoV-2 in tessuti critici per COVID-19.
- Riserva virale nel testicolo ed infertilità maschile in pazienti COVID-19.
- Livelli di ormoni sessuali in soggetti COVID-19.
- Espressione dei geni legati al cromosoma X nelle cellule immunitarie da soggetti COVID-19.
- Risposte immunitarie dirette contro SARS-CoV-2 e durata della protezione nel tempo stratificate per sesso.
- Differenze sesso-specifiche nella sindrome da rilascio di citochine (CRS) e nella produzione di anticorpi, anche neutralizzanti, contro SARS-CoV-2.

Messaggio in punti: sintesi, evidenze e prospettive

- ACE2 è codificato da un gene che sfugge all'inattivazione del cromosoma X.
- L'attività dei geni ACE2 e TMPRSS2 è regolata dagli ormoni sessuali.
- ACE2 e TMPRSS2 trovano alta espressione nel testicolo, suggerendo il potenziale tropismo del virus in questo tessuto.
- Le donne hanno una ridotta suscettibilità alle infezioni virali e maggiore risposta immunitaria ai vaccini rispetto agli uomini.
- Il cromosoma X contiene geni legati all'immunità, il cui dosaggio può differire nei due sessi.
- Gli ormoni sessuali regolano le risposte immunitarie.



1.3. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Approccio terapeutico e risposta ai farmaci



Obiettivo

Valutazione delle strategie terapeutiche in corso e loro efficacia, in ottica di genere.

Evidenze

Al momento non ci sono farmaci o terapie per il trattamento di COVID-19 la cui efficacia sia stata dimostrata mediante studi clinici controllati. Diversi sono gli approcci terapeutici in corso che si basano su antivirali esistenti e già testati per altri beta-coronavirus come SARS e MERS, in attesa di uno sviluppo di nuovi farmaci specifici o di un vaccino⁷⁰.

Per cercare di prevenire la progressione di casi clinici da lievi a gravi vengono utilizzati alcuni trattamenti con **farmaci antivirali**. Farmaci come: camostat, umifenovir, cloroquina e idrossicloroquina, inibiscono l'ingresso del virus nella cellula bersaglio attraverso il recettore ACE2⁷¹. Alcuni studi hanno suggerito, quindi, la possibile sospensione, anche temporanea, dei farmaci ACE-inibitori e dei sartani che bloccano i recettori AT1 dell'angiotensina II, perché potrebbero aumentare l'espressione dei recettori ACE2 e favorire l'ingresso e la diffusione del virus nell'organismo^{72,73,74}. Non ci sono tuttavia, ad oggi, evidenze scientifiche chiare a supporto della decisione di interrompere l'uso di questi farmaci, anzi, i pareri sono

⁷⁰ Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4.

⁷¹ Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4.

⁷² Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ*. 2020 Feb 28;368:m810.

⁷³ Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. *Nat Rev Cardiol*. COVID-19 and the cardiovascular system. 2020 May;17(5):259-260.

⁷⁴ Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21.



discordanti. Diversi studi sperimentali e di tipo clinico supportano che elevati livelli di ACE2 riducono in maniera esponenziale la letalità associata a COVID-19 (su questo effetto potrebbe esserci una protezione da parte degli estrogeni e quindi un meccanismo che favorisce la prognosi nella popolazione femminile) e che i sartani proteggono dalle lesioni polmonari nella sindrome da distress respiratorio^{75,76}.

Altri farmaci antivirali inibiscono i sistemi enzimatici (ad es: Favipiravir, il Lopinavir/r e Darunavir/r). I dati clinici provenienti da studi condotti su pazienti COVID -19 trattati con questi farmaci non riportano risultati significativi o attendibili. Tra questi composti antivirali, il remdesivir, sviluppato per il trattamento del virus Ebola, sembra attualmente il farmaco di uso preferenziale, in quanto gli studi hanno dimostrato un'ampia attività in vitro contro diversi virus a RNA, tra cui SARS-CoV-2^{77,78}.

Le soluzioni terapeutiche fin qui elencate sono utilizzate nelle prime fasi di malattia, dove l'obiettivo è quello di contenere la crescita virale.

É possibile, però, che la malattia evolva verso condizioni più gravi: alcuni/e pazienti/e con COVID-19 possono sviluppare una sindrome da stress respiratorio acuto, spesso associata a una tempesta di citochine ed a un aumento della concentrazione plasmatica di interleuchine, chemochine e altre molecole infiammatorie⁷⁹. Per queste infezioni più gravi, vengono adottate **strategie terapeutiche adiuvanti**, come gli immunomodulanti con lo scopo di contenere lo stato infiammatorio, ridurre i livelli di citochine e il danno polmonare⁸⁰. Vengono proposti

⁷⁵ Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. Eur J The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Med. 2020 Apr 20;S0953-6205(20)30151-5.

⁷⁶ Bastolla U. The differential expression of the ACE2 receptor across ages and gender explains the differential lethality of SARS-Cov-2 and suggests possible therapy. arXiv:2004.07224.

⁷⁷ Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. *Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses*. Sci Transl Med. 2017 Jun 28;9(396).

⁷⁸ Wang M, Cao R, Zhang L, et al. *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271.

⁷⁹ Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. Lancet. 2020 Mar 16.

⁸⁰ Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. *Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option*. Lancet. 2020 Feb 22;395(10224): e35-e36.



farmaci già in commercio: antibiotici per le vie respiratorie come l'azitromicina, il cortisone, l'eparina a basso peso molecolare e il tocilizumab. Uno studio retrospettivo non controllato su pazienti trattati/e con tocilizumab mostra risultati incoraggianti: il 91% di pazienti con COVID-19 grave e con livelli elevati di interleuchina-6, manifestano una migliore funzione respiratoria, una rapida defervescenza e un miglioramento complessivo⁸¹. Recentemente sono stati pubblicati i risultati preliminari di un trial randomizzato che dimostra l'efficacia del remdesivir nell'accelerare il miglioramento della condizione clinica in pazienti con COVID-19⁸². Il comitato dell'agenzia europea per i medicinali (EMA) ha quindi raccomandato di estendere l'uso compassionevole del medicinale sperimentale remdesivir oltre ai/alle pazienti sottoposti/e a ventilazione meccanica invasiva, anche a pazienti ospedalizzati/e che necessitano di ossigeno supplementare, ventilazione non invasiva e dispositivi per ossigenoterapia extracorporea. È in corso la valutazione da parte dell'EMA sui rischi e benefici del medicinale per valutare se rilasciare l'autorizzazione alla commercializzazione. Le proprietà antivirali e immunomodulanti di questi farmaci potrebbero peggiorare la gravità di COVID-19 in alcuni/e pazienti/e, in quanto potrebbero contribuire alla pro-aritmia e all'insufficienza cardiaca nel contesto di danno miocardico e ipossia⁸³.

Dal punto di vista delle sperimentazioni, la maggior parte degli studi, ha l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di farmaci, prendendo in considerazione l'intera popolazione. Sono tuttavia pochi gli studi che includono i/le pazienti/e pediatrici/che e le donne in gravidanza. Le donne in gravidanza tendono ad essere escluse perché le alterazioni fisiologiche che avvengono durante la gestazione possono influenzare la farmacocinetica dei

⁸¹ Xu X, Han M, Li T. *Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab*. chinaXiv:202003.00026v1.

⁸² Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; *ACTT-1 Study Group Members*. *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report*. N Engl J Med. 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

⁸³ Funck-Brentano C., Salem J.E. *Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous?* The Lancet. Published online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0).



farmaci. In questo particolare caso di pandemia, in assenza di un vaccino, la mancanza di risultati specifici sull'esito dei trattamenti farmacologici sperimentali, potrebbe influenzare negativamente la salute della donna.

In ultima analisi è da tenere in considerazione per lo sviluppo di una terapia farmacologica efficace che esistono differenze nell'insorgenza, nelle manifestazioni cliniche e quindi anche nelle risposte ai trattamenti tra uomini e donne. I dati fin ora riportati mostrano che le donne tendono ad ammalarsi meno rispetto agli uomini, in quanto sviluppano una migliore risposta immunitaria, sono più attente all'igiene personale e meno incline al tabagismo⁸⁴. A livello cromosomico l'espressione dei recettori ACE2 è regolata dagli estrogeni e il gene è localizzato sul cromosoma X, pertanto si ipotizza che la prevalenza degli ACE2 in soggetti di sesso femminile, particolarmente rilevante con l'avanzare dell'età, possa essere alla base della predominanza di COVID-19 negli uomini. In relazione alla risposta ai farmaci le donne hanno un rischio maggiore di manifestare reazioni avverse con terapie antivirali^{85,86}. Tuttavia, a tale riguardo L'OMS ha sottolineato che non ci sono prove per raccomandare alcun trattamento specifico anti-COVID-19 e l'utilizzo di terapie sperimentali "dovrebbe essere effettuato nell'ambito di studi eticamente approvati, randomizzati e controllati".

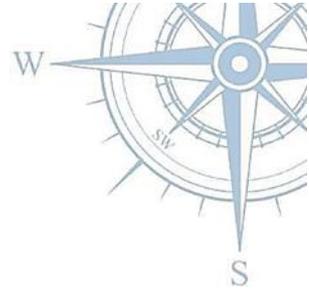
Quesiti aperti

- Avviare studi clinici controllati che dimostrino l'efficacia dei farmaci.
- Ricerca di farmaci specifici per il Covid-19, e di un vaccino.
- Studi controllati sulle differenze di genere, relativi alla risposta ai farmaci.

⁸⁴ Wenham C, Smith J, Morgan R. *Gender and COVID-19 Working Group. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak*. Lancet. 2020 Mar 14;395(10227):846-848.

⁸⁵ Bastolla U. *The differential expression of the ACE2 receptor across ages and gender explains the differential lethality of SARS-Cov-2 and suggests possible therapy*. arXiv:2004.07224.

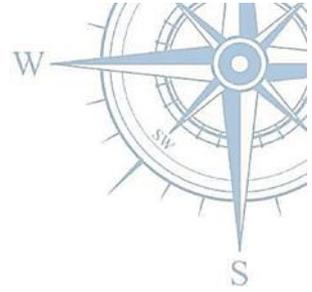
⁸⁶ Bukowska A, Spiller L, Wolke C, Lendeckel U, Weinert S, Hoffmann J, Bornfleth P, Kutschka I, Gardemann A, Isermann B, Goette A. *Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men*. Exp Biol Med (Maywood). 2017 Aug;242(14):1412-1423.



- Valutare la possibilità di allargare i criteri di inclusione degli studi sperimentali, considerando le reazioni farmacocinetiche nelle donne in gravidanza e nei soggetti pediatrici.

Messaggio in punti: sintesi, evidenze e prospettive

- Approcci terapeutici basati su farmaci antivirali già testati su altri beta-coronavirus.
- Farmaci antivirali che inibiscono l'entrata del virus nella cellula bersaglio.
- Farmaci antivirali che inibiscono i sistemi enzimatici: il remdesivir sembra essere il farmaco di uso preferenziale.
- Nei casi più gravi vengono utilizzati immunomodulatori e terapie immunitarie per contenere l'iper-infiammazione e ridurre il livello di citochine e il danno polmonare.
- Studi clinici e osservazionali su pazienti ospedalizzati/e riportano che l'uso di remdesivir migliora le condizioni, invece gli effetti della cloroquina e l'idrossicloroquina da soli o combinati con macrolida portano ad un peggioramento.
- Studi clinici sperimentali tendono a escludere pazienti pediatrici/che e donne in gravidanza.
- Differenza di genere nella risposta al trattamento farmacologico, le donne tendono ad ammalarsi di meno ma avere un rischio maggiore di risposta avversa a terapie antivirali.



1.4. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Prevenzione farmacologica primaria



Obiettivo

Analizzare le attuali strategie farmacologiche per la profilassi dei soggetti sani o a rischio di infezione SARS-CoV-2. Vista l'innovatività della tematica vengono considerati anche gli studi clinici in corso e non ancora conclusi che rispettino le modalità registrative degli enti regolatori internazionali.

Evidenze

La prevenzione continua a essere la migliore strategia contro l'infezione da SARS-CoV-2. Attualmente, vi è unanime consenso sulla validità delle strategie sociali, basate fondamentalmente sulla prevenzione del contagio e sull'impiego di vaccini, mentre è ancora aperta la discussione sulla reale efficacia delle strategie con farmaci diversi dai vaccini per prevenire o limitare gli effetti dell'infezione SARS-CoV-2 nelle fasi iniziali della malattia (prevenzione primaria).

Diverse strategie farmacologiche, aventi scopi di prevenzione primaria, sono oggetto di valutazione. Per la maggior parte si tratta di vaccini o di un processo di riposizionamento di farmaci usati in altre patologie⁸⁷ come la cloroquina e derivati, l'immunoterapia, le terapie cellulari, fino ad arrivare alla medicina tradizionale cinese^{88, 89, 90}.

In questa analisi sulla prevenzione farmacologica primaria del COVID-19 sono stati valutati gli studi clinici registrati come prevenzione farmacologica primaria nel WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) fino ad aprile 2020⁹¹. Sono stati esclusi gli studi che valutavano l'effetto di composti non farmacologici (es. erbe medicinali) o gas (ossigeno, ozono). In sintesi, sono stati considerati gli individui SARS-CoV-2 negativi o presunti tali includendo gli individui a rischio (operatori sanitari, pazienti fragili o con comorbidità).

⁸⁷ Guy, R. K., et al. Rapid repurposing of drugs for COVID-19. *Science* 368, 829–830 (2020).

⁸⁸ McKee, D. L., et al. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol. Res.* 157, 104859 (2020).

⁸⁹ Russell, B. et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *Ecancermedalscience* 14, 1022 (2020).

⁹⁰ Zhang, L. & Liu, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J. Med. Virol.* 92, 479–490 (2020).

⁹¹ World Health Organization (n.d.). International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Retrieved April 22, 2020, from <https://www.who.int/ictrp/en/>



Studi clinici di prevenzione primaria nel COVID-19

Vaccini

Sono attualmente in studio più di 100 vaccini. La maggior parte di essi è nella fase esplorativa o preclinica⁹². Solo una piccola parte ha iniziato lo sviluppo clinico. La sperimentazione clinica riguarda: vaccini a mRNA, vaccini a DNA e vaccini a vettore virale vivo/attenuato.

I *vaccini a mRNA* contengono mRNA virale che tradotto dai meccanismi della cellula ospite, senza integrazione nel genoma, permette a queste ultime di esprimere antigeni immunogeni. Il vaccino a mRNA in fase clinica più avanzata è il vaccino “mRNA-1273”. Questo vaccino basato su mRNA incapsulato in nanoparticelle lipidiche codifica per la proteina spike (S) di SARS-CoV-2. Uno studio clinico di fase I, non randomizzato, in aperto, è in fase di reclutamento per valutarne la sicurezza e l'immunogenicità⁹³.

I *vaccini a DNA* utilizzano la tecnica del DNA ricombinante. Di rilievo, il vaccino a DNA INO-4800 di Inovio Pharmaceuticals Inc in sperimentazione in uno studio clinico di fase I che arruola soggetti sani di età compresa fra i 18 ed i 55 anni. Lo studio valuta la sicurezza, l'immunogenicità e la tollerabilità⁹⁴. Il vaccino è in grado di indurre risposte immunitarie con anticorpi neutralizzanti e risposte T mediate contro il SARS-CoV-2⁹⁵.

I *vaccini a vettore virale vivo attenuato* sono caratterizzati dalla combinazione della forte immunogenicità dei vaccini vivi attenuati e della sicurezza dei vaccini “a subunità”. I risultati più interessanti riguardano lo studio NCT04324606⁹⁶, che utilizza il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 con adenovirus attenuato in grado di produrre la proteina S di SARS-CoV-2. Lo studio di fase II/III, in cieco, randomizzato, controllato con placebo coinvolge 1112 volontari in buona salute del Regno

⁹² Zhang, J. et al. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines* 8 (2), 153 (2020).

⁹³ National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (February 25, 2020). Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04283461. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>

⁹⁴ Inovio Pharmaceuticals (April 7, 2020). Safety, Tolerability and Immunogenicity of INO-4800 for COVID-19 in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04336410. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336410>

⁹⁵ Smith, T. R. F., et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat. Commun.* 11, 2601 (2020).

⁹⁶ Graham, S. P., et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *bioRxiv* 2020.06.20.159715 (2020).



Unito di età compresa tra 18 e 55 anni⁹⁷. Attualmente lo studio ha dimostrato un valido profilo di sicurezza⁹⁸. I dati sull'efficacia non sono ancora però disponibili.

In Cina sono stati utilizzati vettori lentivirali inattivi (NHP/TYF) per esprimere proteine virali insieme a proteine immunomodulanti⁹⁹. Uno studio di fase I a braccio singolo, in aperto, non randomizzato è stato effettuato con un vaccino con vettore adenovirale di tipo 5 (Ad5) anti COVID-19¹⁰⁰. Sono stati pubblicati i risultati in 108 adulti, dopo 28 giorni dalla vaccinazione. Nei bracci a dose bassa, media ed alta, le reazioni avverse di grado 3 si sono verificate nel 6%, 6% e 17%, rispettivamente; gli autori hanno concluso che questo vaccino è tollerabile e immunogenico a 28 giorni dopo la vaccinazione¹⁰¹. L'arruolamento dei maschi e femmine era bilanciato, ma i risultati non sono stati stratificati per sesso.

Sono stati anche valutati vaccini non espressamente rivolti verso gli antigeni del COVID-19 come il vaccino BCG (Bacillo Calmette-Guérin). Questo vaccino virale vivo attenuato contro la tubercolosi ha dimostrato avere effetti protettivi non specifici contro altre infezioni del tratto respiratorio. È in corso uno studio olandese di fase III randomizzato in doppio cieco, condotto su 1500 operatori sanitari¹⁰² ed uno studio australiano (BRACE) di fase III, in aperto, randomizzato e controllato su 4170 operatori sanitari atto a valutare l'incidenza e la gravità della malattia COVID-19 nei 6 mesi successivi alla randomizzazione¹⁰³.

Gli studi clinici con vaccini anti COVID-19 non sono stati disegnati per studiare le possibili differenze di genere. Tuttavia, da questi studi si potranno ricavare utili informazioni al riguardo. È noto infatti che le donne possono essere più immunoreattive e possono sviluppare risposte ai vaccini

⁹⁷ University of Oxford (March 27, 2020). A Study of a Candidate COVID-19 Vaccine (COV001). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04324606. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324606>

⁹⁸ Graham, S. P., et al. Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. bioRxiv 2020.06.20.159715 (2020).

⁹⁹ Lung-Ji Chang, Shenzhen Geno-Immune Medical Institute (March 9, 2020). Safety and Immunity of Covid-19 aAPC Vaccine. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04299724. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04299724>

¹⁰⁰ CanSino Biologics Inc. (March 18, 2020). Phase I Clinical Trial of a COVID-19 Vaccine in 18-60 Healthy Adults (CTCOVID-19). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04313127. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313127>

¹⁰¹ Zhu, F.C. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*, 395 (10240), 1845-1854 (2020).

¹⁰² MJM Bonten, UMC Utrecht (March 31, 2020). Reducing Health Care Workers Absenteeism in Covid-19 Pandemic Through BCG Vaccine (BCG-CORONA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04328441. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328441>

¹⁰³ Murdoch Childrens Research Institute (March 31, 2020). BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19 (BRACE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04327206. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>



più intense, ma nelle donne, le reazioni avverse alle vaccinazioni possono essere più frequenti e spesso più gravi¹⁰⁴.

Clorochina/idrossiclorochina

Attualmente, l'idrossiclorochina e la clorochina sono i farmaci più usati negli studi clinici di prevenzione primaria da COVID-19. La clorochina esercita effetti antivirali durante la pre e la post esposizione al coronavirus: interferisce con la glicosilazione del recettore cellulare ACE2 di SARS-CoV-2 e blocca il processo di fusione del virus nella cellula ospite inibendo l'acidificazione endosomiale ed alterando il pathway di degradazione proteica¹⁰⁵. L'idrossiclorochina, più solubile della clorochina, presenta lo stesso meccanismo di azione, ma un migliore profilo in termini di sicurezza rispetto alla clorochina¹⁰⁶.

Sono in corso diversi studi di fase II /III, che arruolano pazienti di entrambi i sessi e varie tipologie di età. In generale, gli obiettivi primari di questi studi riguardano il tasso di positività al COVID-19, o l'insorgenza di sintomi clinici. La clorochina e l'idrossiclorochina sono state rispettivamente impiegate anche in regimi di associazione: lo studio NCT04341207 di fase II, non randomizzato, sta valutando gli effetti dell'associazione idrossiclorochina ed azitromicina in adulti con malattia a vario stadio¹⁰⁷.

Il 25 maggio del 2020 la WHO ha annunciato l'intenzione di sospendere temporaneamente il braccio di trattamento con idrossiclorochina nel trial "Solidarity" a seguito della pubblicazione dell'articolo su Lancet¹⁰⁸ relativa ad uno studio osservazionale, su 96.032 soggetti, che dimostrava l'inefficacia della terapia associata a significativi effetti avversi (aumento delle aritmie ventricolari e morti tossiche). Tuttavia, i dati pubblicati sono stati ampiamente contestati e considerati non corretti e lo studio è stato ritirato da parte della rivista. Di conseguenza, le sperimentazioni sono state riprese in molti Paesi.

¹⁰⁴ Klein, S. L., et al. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect. Dis.* 10, 338–349 (2010).

¹⁰⁵ Zhou, D., et al. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J. Antimicrob. Chemother* 75 (7), 1667–1670 (2020).

¹⁰⁶ Agrawal, S., et al. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 90 (1), (2020).

¹⁰⁷ Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (April 10, 2020). Epidemiology of SARS-CoV-2 and Mortality to Covid19 Disease in French Cancer Patients (ONCOVID). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04341207. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04341207>

¹⁰⁸ Mehra, M. R., et al. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet* (2020).



Altri farmaci

È stato ipotizzato¹⁰⁹ che i farmaci in grado di modulare l'azione dei recettori ACE2 come gli ACE inibitori o i farmaci bloccanti il recettore dell'angiotensina (ARB), come gli antagonisti del recettore AT1 o sartani, possano sopprimere l'ingresso del virus nelle cellule o limitarne l'azione infiammatoria¹¹⁰. Altri autori, tuttavia, hanno ipotizzato un effetto deleterio degli ACEi e dei farmaci ARB in quanto la terapia con questi composti può sostenere lo stimolo proliferativo dei recettori e quindi facilitare l'ingresso del virus¹¹¹. I recettori ACE2 e l'enzima ACE2 risentono dello stimolo ormonale. In un recente studio di coorte, sembrano essere più espressi nella popolazione maschile rispetto a quella femminile¹¹²: il testosterone, sembra attivare il sistema ACE2 e quindi favorire l'ingresso del virus; gli estrogeni bloccano, invece, il sistema ACE2, un'attività che in menopausa si riattiva¹¹³.

Sono in corso diversi studi per verificare l'effetto degli ACEi e degli ARB sull'infezione COVID-19. Attualmente non ci sono indicazioni per la sospensione della terapia con ACEi o ARB in corso di infezioni da SARS-CoV-2 come riportato da una recente metanalisi¹¹⁴ e dalle indicazioni dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e del WHO^{115, 116}.

L'interferone-alfa-1b e la timosina-alfa-1, farmaci immunomodulanti, sono in corso di valutazione per prevenire l'insorgenza di COVID-19, in uno studio di fase III, non randomizzato in 2944 operatori

¹⁰⁹ Lu, R., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 395, 565–574 (2020).

¹¹⁰ Meng, J., et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg. Microbes Infect.* 9, 757–760 (2020).

¹¹¹ Rico-Mesa, J. S., et al. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr. Cardiol. Rep.* 22, (2020).

¹¹² Sama, I. E. et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur. Heart J.* 41, 1810–1817 (2020).

¹¹³ Gebhard, C., et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol. Sex Differ.* 11, (2020).

¹¹⁴ Zhang, X., et al. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.* 158, 104927 (2020).

¹¹⁵ World Health Organization (May 7, 2020). COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers>

¹¹⁶ European Medicines Agency (June 9, 2020). Latest data support continued use of ACE inhibitors and ARB medicines during COVID-19 pandemic. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/news/latest-data-support-continued-use-ace-inhibitors-arb-medicines-during-covid-19-pandemic>



sanitari cinesi^{117, 118}. I risultati di questi studi potranno fornire indicazioni anche sulla possibile diversità di genere nella risposta ai farmaci immunomodulanti impiegati in prevenzione primaria.

Le cellule staminali mesenchimali (MSC) sono state considerate fra le possibili strategie per prevenire la malattia COVID-19. Due studi di fase II, randomizzati, uno in doppio cieco e l'altro in aperto, stanno valutando l'efficacia e la sicurezza della terapia con cellule staminali mesenchimali autologhe derivate dal tessuto adiposo in lavoratori ad alto rischio^{119, 120}.

Infine, la vitamina D è in corso di valutazione come integratore alimentare in grado di prevenire l'infezione da SARS-COV-2 in soggetti non infetti da SARS-COV-2¹²¹.

¹¹⁷ Zhongji Meng, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (March 24, 2020). Experimental Trial of rhIFN α Nasal Drops to Prevent 2019-nCoV in Medical Staff. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04320238. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320238>

¹¹⁸ Yang Jinfeng, Hu'nan Cancer Hospital (March 21, 2020). Perioperative immune prediction and intervention of tumor patients undergoing surgery during the novel coronavirus pneumonia (COVID-19) outbreak period. ChiCTR registration number: ChiCTR2000031023. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=50984>

¹¹⁹ Hope Biosciences (April 16, 2020). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Determine the Safety and Efficacy of Hope Biosciences Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Therapy (HB-adMSCs) to Provide Protection Against COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04348435. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348435>

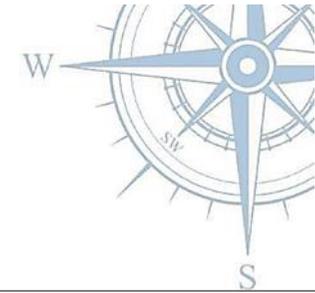
¹²⁰ Hope Biosciences (April 16, 2020). A Clinical Trial to Determine the Safety and Efficacy of Hope Biosciences Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy (HB-adMSCs) to Provide Protection Against COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04349631. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04349631>

¹²¹ Tehran University of Medical Sciences (April 11, 2020). Investigating preventive effects of oral 25-hydroxyvitamin D3 on COVID-19 in adults: A Randomized, Controlled Double-Blind Clinical Trial. IRCT registration number: IRCT20200401046909N2. <https://en.irct.ir/trial/47010>



Tabella 1. Studi clinici in fase di reclutamento per la prevenzione primaria farmacologica del COVID-19 (aggiornato al 22 aprile 2020)

Classe farmacologica	Sottoclasse farmacologica	Sperimentazione farmacologica	Disegno dello studio clinico	Fase dello studio clinico	Popolazione considerata	Genere elegibile	Stati	ID sperimentazione
Vaccini								
	Vaccini a mRNA	mRNA-1273	Interventistico	I	In salute	M/F	Stati Uniti	NCT04283461
	Vaccini a DNA	INO-4800	Interventistico	I	In salute	M/F	Stati Uniti	NCT04336410
	Vaccini a vettore virale vivo attenuato	ChAdOx1 nCoV-19	Interventistico	I/II	In salute	M/F	Regno Unito	NCT04324606
		Covid-19/aAPC	Interventistico	I	In salute	M/F	Cina	NCT04299724
		Vaccino BCG	Interventistico	III	Ad alto rischio	M/F	Paesi Bassi, Australia	NCT04328441 , NCT04327206
		CIGB 2020	Interventistico	I/II	Ad alto rischio	M/F	Cuba	RPCEC00000306
Antivirali								
	Inibitori d'ingresso	Cloroquina / idrossicloroquina	Interventistico	II	Ad alto rischio	M/F	Stati Uniti, Iran, Francia	NCT04333225 , NCT04345653 , NCT04349371 , IRCT20200405046958N1 , NCT04341207
				III	Ad alto rischio	M/F	Stati Uniti, Canada, Messico, Spagna, Iran, Francia	NCT04318015 , NCT04331834 , NCT04341441 , NCT04328285 , ISRCTN14326006 , IRCT20130917014693N10 , IRCT20130306012728N8 , NCT04308668 , NCT04328467 , IRCT20120826010664N6
				N/A	Ad alto rischio	M/F	Iran	IRCT20120826010664N6
			Osservazionale	N/A	Ad alto rischio	M/F	Turchia, Canada	NCT04326725 , NCT04347798
Altro								
		ACEi e ARBs	Interventistico	IV	Ad alto rischio	M/F	Irlanda	NCT04330300



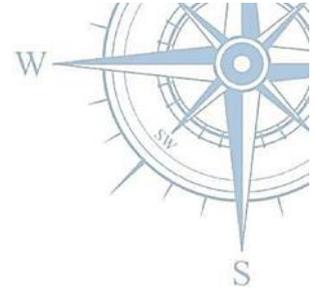
Timosina alpha 1	Interventistico	III	Ad alto rischio	M/F	Cina	ChiCTR2000031023
		N/A	Ad alto rischio	M/F	Cina	NCT04320238
Azitromicina	Interventistico	II	Ad alto rischio	M/F	Francia	NCT04341207
HB-adMSCs	Interventistico	II	Ad alto rischio	M/F	Stati Uniti	NCT04348435 , NCT04349631
Vitamina D	Interventistico	III	In salute	M/F	Iran	IRCT20200401046909N2

In salute: popolazione non affetta da COVID-19 o da altre patologie note;

Ad alto rischio: operatori sanitari, pazienti *frail*, soggetti già trattati con farmaci sotto investigazione per COVID-19 (es. antiipertensivi);

BCG: bacillo Calmette-Guérin; ACEi: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARBs: bloccanti del recettore dell'angiotensina, HB-adMSCs: cellule staminali mesenchimali allogeniche derivate da tessuto adiposo;

N/A: non disponibile; M: maschile; F: femminile

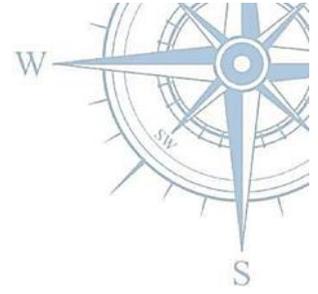


Quesiti aperti

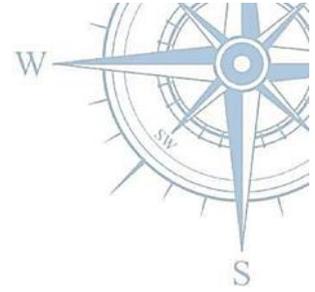
- Le strategie farmacologiche per la prevenzione primaria in corso di COVID-19 richiedono la conclusione degli studi clinici in corso.
- Numerosi vaccini anti COVID-19 sono in corso di sperimentazione clinica. Alcuni hanno già dimostrato il loro profilo di sicurezza. La reale efficacia di questi vaccini, la durata della risposta protettiva alle vaccinazioni e la disponibilità per la popolazione non sono però al momento prevedibili.
- L'identificazione di marcatori biomolecolari sesso-specifici di risposta ai vaccini potrebbe contribuire alla personalizzazione delle vaccinazioni.
- La cloroquina e l'idrossicloroquina rappresentano farmaci che per essere considerati in prevenzione primaria necessitano di una validazione clinica. Gli studi clinici finora pubblicati, non sono stati conclusivi.
- L'effetto farmacologico della prevenzione primaria in specifiche sottopopolazioni necessita di ulteriori investigazioni.
- Gli studi clinici arruolano prevalentemente soggetti di sesso maschile, con specifici criteri di esclusione per il sesso femminile (gravidanza ed allattamento). La trasferibilità di questi studi evidenzia perciò criticità legate al genere.

Messaggio in punti: sintesi evidenze e prospettive

- La prevenzione farmacologica primaria rappresenta l'obiettivo strategico nel COVID-19.
- I risultati ottenuti negli studi clinici con vaccini appaiono promettenti almeno per i dati di sicurezza. La possibilità di avere un vaccino realmente efficace è concreta.
- La profilassi con farmaci, in particolare cloroquina/idrossicloroquina e vitamine, non ha attualmente evidenze cliniche validate.
- La profilassi igienico/sanitaria e l'isolamento sociale sono attualmente gli unici strumenti validati di profilassi per il COVID-19.
- L'efficacia della prevenzione farmacologica primaria in specifiche sottopopolazioni e le differenze di efficacia legate al genere rappresentano prospettive future di rilievo per la ricerca.



1.5. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Prognosi



Obiettivo

- Illustrare i possibili fattori di rischio che possono influenzare il decorso dell'infezione da COVID-19 nei due generi.
- Illustrare il decorso della pandemia da COVID-19 nel contesto italiano ed europeo in ottica di genere.

Evidenze

Malattie croniche e rischio di COVID-19

La pandemia da COVID-19 si sviluppa in quadri clinici differenti e in varie forme da quelle asintomatiche a quelle che richiedono cure intensive. Queste differenze possono essere influenzate da alcuni fattori di rischio tra cui l'età (80 anni età media soggetti deceduti), il genere (gli uomini sono la classe più colpita) e varie forme di comorbidità.

I primi studi condotti in Cina su un campione di 44672 casi suggeriscono che il tasso di mortalità è stato del 2.3% (1.023 morti tra i 44.672 casi confermati). Il tasso di mortalità era più elevato in soggetti che presentavano condizioni di comorbidità pre-esistenti, tra cui: malattie cardiovascolari (10.5 %), diabete (7.3%), disturbi respiratori cronici (6.3%), ipertensione (6.0%) e cancro (5.6%)^{122,123}. Anche un indice di massa corporea elevato (indice di sovrappeso o obesità), sembra essere correlato a una prognosi sfavorevole¹²⁴. Alcuni studi osservazionali condotti nel nord Europa

¹²² Wu Z., McGoogan JM. *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA. February, 2020; Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. *Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan*. Crit Care. March, 2020.

¹²³ Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. *Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan*. Crit Care. March, 2020.

¹²⁴ Rondina E. *SARS-CoV-2, osservazioni e correlazioni con obesità e alimentazione*. Microbiologia Italiana. Maj, 2020.



e in America hanno indicato che pazienti obesi/e avevano maggior probabilità di richiedere la ventilazione meccanica^{125,126}.

Nel panorama italiano, non sono ancora disponibili in modo strutturato dati e studi che analizzano adeguatamente le comorbidità dei/lle pazienti COVID-19 ospedalizzati/e. I dati pubblicati dall'ISS, al 21 Maggio, e relativi ad una parte della popolazione deceduta, mostrano che il tasso di mortalità relativo al COVID-19 si riscontra su una popolazione di persone (3032 pazienti) con patologie croniche preesistenti in particolare: ipertensione (68.3%), diabete (30.1%) e cardiopatia (28.2 %).

COVID-19 e soggetti fragili: il ruolo dei disturbi psichiatrici e delle malattie degenerative

Sono in corso studi che considerano altre forme di comorbidità, come ad esempio soggetti con problemi psichiatrici o con malattie degenerative. Dati preliminari suggeriscono che in Toscana è stato attivato uno studio preliminare sull'associazione tra malattie croniche e sviluppo di COVID-19 e i risultati fino ora ottenuti hanno evidenziato che un malato cronico ha un rischio doppio di poter sviluppare il virus e che tra i fattori di rischio maggiori troviamo l'insufficienza cardiaca, disturbi psicotici e demenza¹²⁷.

Anche uno studio retrospettivo condotto nell'ospedale di Brescia ha riportato che la diagnosi di demenza, specialmente nelle fasi più avanzate, rappresenta un importante fattore di rischio per la mortalità in pazienti COVID-19. Su 627 pazienti, la demenza è stata diagnosticata in 82 pazienti (13,1%), con un'età media di 82 anni e principalmente di sesso femminile. Il tasso di mortalità è stato del 62,2% (51/82) in pazienti affetti/e da demenza rispetto al 26,2% (143/545) in soggetti

¹²⁵ Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. *Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City*. N Engl J Med. 2020 Apr.

¹²⁶ Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A., Labreuche J., Mathieu D., Pattou F., Jourdain M. *High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation*. Wiley Online Library. April 2020.

¹²⁷ Francesconi P., F. Profili, S. Bartolacci, B. Bellini, D. Balzi, A. Zuppiroli, P. Ball. *Malattie croniche e rischio di CoViD-19: risultati preliminari di uno studio caso-controllo in Toscana*. Maj, 2020.



senza demenza. Tra i/le pazienti con diagnosi di demenza i sintomi di insorgenza più frequenti sono stati il delirio (forma ipoattiva) e il peggioramento dello stato funzionale. Questi sintomi potrebbero agevolare il riconoscimento di una possibile infezione virale e favorire il ricovero in ospedale, in quanto la presentazione clinica di COVID-19 in soggetti con demenza è atipica e difficile da diagnosticare¹²⁸.

Pazienti immunodepressi/e e rischio di contrarre COVID-19

Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, alcuni dati sostengono che i/le pazienti immunodepressi/e non sembrano essere a maggior rischio di contrarre l'infezione. Una ricerca preliminare svolta presso l'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo mostra che nessuno/a tra i/le pazienti/e seguiti/e perché sottoposti/e a trapianto, o chemioterapia o perché presentavano malattie epatiche autoimmuni, ha sviluppato una malattia polmonare clinica, nonostante la positività in alcuni di questi pazienti a COVID-19¹²⁹. Soggetti immunodepressi pertanto potrebbero, tuttavia, essere più a rischio di sviluppare complicazioni e di avere un decorso più severo e prolungato della patologia se contagiati dal virus.

I/Le pazienti/e oncologici/che, ad esempio, reagiscono in modo faticoso alle infezioni respiratorie e quindi, se infetti/e da COVID-19 hanno un percorso di guarigione più lento rispetto a soggetti non oncologici; inoltre spesso il contagio con il virus può aggravare la patologia oncologica¹³⁰.

Si deve precisare che i dati fin qui raccolti non si possono considerare come rappresentativi dell'intera popolazione COVID-19, in quanto i test vengono generalmente eseguiti nei soli soggetti sintomatici e mancano studi comparativi sulla prevalenza delle singole patologie tra pazienti

¹²⁸ Bianchetti A., Rozzini R., Guerini F., Boffelli S., Ranieri P., Minelli G., Bianchetti L., Trabucchi M. *Clinical presentation of Covid19 in dementia patients*. J Nutr Health Aging 11 Maggio 2020.

¹²⁹ D'Antiga L. *Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic*. American Association for the Study of Liver Diseases. March, 2020.

¹³⁰ COVID-19: le informazioni utili per i pazienti oncologici e immunodepressi- intervista al prof Massimo Federico. GVM Care& Research. April 2020.



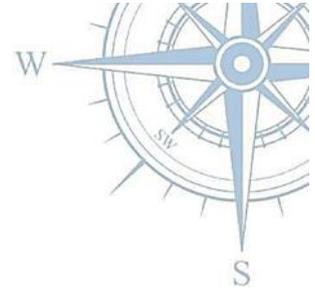
COVID-19 e quelli/e non COVID-19. Un aggiornamento continuo può essere effettuato attraverso il portale MaCroScopio: covid-19 e cronicità.

Il decorso della pandemia: la situazione in Italia e in Europa.

Osservando in generale il decorso della pandemia nella situazione italiana, i dati riportati dal Ministero della salute e aggiornati al 28 Maggio, riportano che i casi totali dall'inizio sono 231.732 di cui positivi 47986, deceduti 33142 e soggetti guariti 150604. La maggior parte dei deceduti sono di sesso maschile, con un'età media di 80 anni e con patologie preesistenti al momento del ricovero. Tra i casi di infezione, tra gli/le operatori/trici sanitari/e, il 69% è donna. Le aree geografiche più colpite sono Lombardia (54% de casi), Emilia-Romagna (12.9%), Piemonte (8,4%) e Veneto (5,9%).

A livello Europeo è possibile verificare l'evolversi della pandemia leggendo i bollettini aggiornati periodicamente dai siti dei rispettivi istituti di sanità. Nel Regno Unito, dall'inizio dell'epidemia al 20 Maggio, sono risultati positivi al COVID-19 145.808 persone su 780.510 testate e ne sono morte 31.843. Il numero dei soggetti positivi continua però a ridursi, come pure la mortalità. Attualmente i/le più colpiti/e sono gli/le anziani/e, e i deceduti sono soprattutto uomini, invece il tasso di positività fra i generi resta identico. Il maggior numero di casi di malattia si registra nel Nord del Paese.

In Spagna, il 21 maggio 2020, risultavano positivi per COVID-19 250.287 pazienti. Il 56,6% dei casi riguarda le donne e l'età media dei casi è di 60 anni, maggiore negli uomini che nelle donne (62 vs 59 anni). Gli uomini manifestano soprattutto febbre e dispnea, nei casi più gravi prevale la polmonite e la presenza di malattie concomitanti (cardiovascolari, respiratorie, diabete, ipertensione); nelle donne sono più frequenti mal di gola e sintomi gastro-enterici. Gli uomini sono stati più spesso ricoverati in terapia intensiva per ventilazione meccanica ed hanno una maggiore letalità rispetto alle donne. I pazienti deceduti (8,2%) principalmente sono anziani, uomini e con patologie pregresse. In relazione alla professione lavorativa il 24,1% dei casi segnalati di COVID-



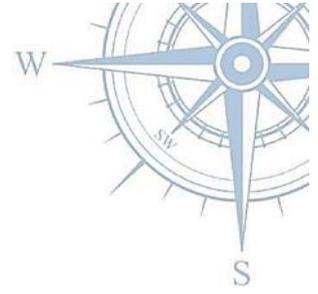
19 è costituito da personale sanitario, con una percentuale significativamente più elevata tra le donne rispetto agli uomini (32% contro 13%). In Francia, al 28 Maggio, le persone ricoverate in ospedale sono 15.208 di cui 1.429 in terapia intensiva. 67.191 sono tornate a casa; i decessi sono 28.662.

Quesiti aperti

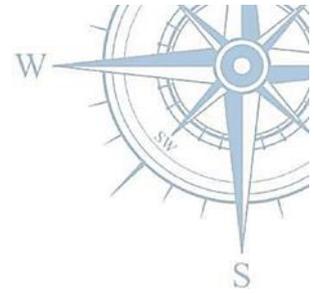
- Non sono ancora disponibili studi che analizzano adeguatamente le comorbidità dei/le pazienti COVID-19 ospedalizzati/e.
- Avviare studi relativi al rapporto tra patologie degenerative e psichiatriche e possibilità di una diagnosi precoce di COVID-19.
- Approfondire la relazione tra pazienti immunodepressi/e e possibilità di contrarre il virus e che impatto ha quest'ultimo sull'evoluzione e l'andamento della malattia pre-esistente.

Messaggio in punti: sintesi evidenze, prospettive

- Principali fattori di rischio che possono determinare quadri clinici differenti in soggetti affetti da COVID-19 sono: età media di 80 anni, sesso maschile e particolari patologie preesistenti.
- Tra i pazienti COVID-19, il tasso di mortalità più elevato sembra essere più frequente in persone con malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione e patologie respiratorie.
- Disturbi psichiatrici e demenza sembrano essere possibili fattori di rischio.
- Pazienti immunodepressi/e non sono più a rischio di contrarre il virus, ma se contratto, hanno un decorso più lento e severo della loro patologia.
- Decorso della pandemia nel panorama italiano e europeo: i pazienti deceduti sono principalmente anziani, uomini e con patologie pregresse e i maggiori casi di infezioni si riscontrano nel personale sanitario.



1.6. La patologia COVID-19 correlata con il genere. Il/La paziente pediatrico/a



Obiettivo

Definizione del quadro clinico, diagnosi mediante analisi di laboratorio e modalità di trasmissione di COVID-19 in pediatria in relazione al genere.

Evidenze

Per quanto riguarda l'età pediatrica, è noto che la malattia correlata a COVID-19 è meno frequente e meno aggressiva. In Italia solo circa l'1% dei casi positivi ha compiuto 18 anni e non sono stati registrati decessi prima dei 29 anni¹³¹.

Dong et al. hanno studiato le caratteristiche epidemiologiche di 2143 pazienti pediatrici/che con infezione sospetta o confermata di COVID-19 identificati dal 16 gennaio all'8 febbraio 2020 in Cina¹³². Anche una revisione sistematica e meta-analisi molto recente¹³³ ha messo in luce le caratteristiche epidemiologiche e di laboratorio dei/le pazienti pediatrici/che affetti/e da COVID-19. I/Le pazienti pediatrici/che inclusi/e in questa meta-analisi avevano un'età media di 6,5 anni (0-12 anni) e il 59% erano maschi. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra maschi e femmine ($p = 0,7$).

Dagli studi è emerso che nei/le pazienti pediatrici/che si assiste ad un decorso asintomatico, lieve o moderato nel 94,1% dei casi, con un 4,4% dei/le pazienti totalmente asintomatici/che, cioè senza segni clinici o sintomi ma con test di laboratorio positivi.

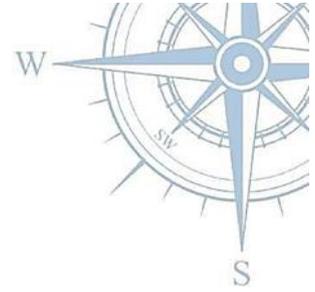
Nella maggior parte dei/le bambini/e si osserva una polmonite lieve, unilaterale o bilaterale¹³⁴ che necessita di ricovero in terapia intensiva (ICU) solo nel 4% dei casi. Il tasso di mortalità è dello 0%.

¹³¹ (Ministero della Salute: Nuovo Coronavirus la situazione in Italia <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/homeNuovoCoronavirus.html>.)

¹³² Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>)

¹³³ Naira M Mustafa, Laila A Selim, Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Clin Virol*, 2020 May 8;128:104395 doi: 10.1016/j.jcv.2020.104395. Online ahead of print)

¹³⁴ Yi Xu, Xufang Li, Bing Zhu, Huiying Liang, Chunxiao Fang, Qiaozhi Guo Yu Gong, et al., Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding, *Nature Medicine* (2020) 1–4, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>.



Gli autori affermano che lo spettro delle manifestazioni osservate in età pediatrica può comprendere diversi sintomi, tra cui febbre (frequentemente di basso grado), tosse, eritema faringeo, tachicardia e tachipnea; meno frequentemente sono stati riscontrati rinorrea, diarrea, vomito ed affaticamento.

In alcuni casi, i/le bambini/e possono mostrare una polmonite da coinfezione virale e in 20 bambini/e cinesi, è stata riscontrata un'infezione concomitante da virus dell'influenza A e B, virus respiratorio sinciziale, *Mycoplasma pneumoniae* o citomegalovirus¹³⁵.

La maggior parte dei/le pazienti pediatrici/che presenta un emocromo normale, nel 15% si è riscontrata leucocitosi e leucopenia. Quadri di linfopenia e linfocitosi erano presenti nel 21% e nel 5% dei pazienti mentre trombocitopenia solo nel 4%.

Nel 28% dei casi erano presenti concentrazioni elevate di proteina C-reattiva (PCR) e di procalcitonina e in alcuni casi sono risultate aumentate anche le transaminasi e la lattato deidrogenasi.

Sun et al. hanno riscontrato un aumento delle concentrazioni di citochine circolanti (IL-6 e IFN- γ), nonché di marker di superficie linfocitari (CD⁴⁺)¹³⁶.

Pertanto, mentre negli adulti i livelli di linfociti e piastrine, di PCR ed albumina sono stati proposti come segni di infezione grave, nei/le bambini/e il potenziale valore prognostico di questi indicatori non è ancora chiaro.¹³⁷

Neonati e trasmissione verticale di COVID-19

Nell'esperienza con i/le neonati/e, le conoscenze sulla trasmissione trans-placentare madre-figlio sono ancora molto limitate^{138,139}.

¹³⁵ Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>.

¹³⁶ Dan Sun, Hui Li, Xiao-Xia Lu, Han Xiao, Jie Ren, Fu-Rong Zhang, Zhi-Sheng Liu, Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study, *World Journal of Pediatrics* (2020) 1–9, <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>.)

¹³⁷ Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0272>.)

¹³⁸ Cui Fang Fan, Congcong Fang Di Lei, Chunyan Li, Ming Wang, Yuling Liu, Yan Bao, et al., Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clinical Infectious Diseases* (2020), <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa226>



Dall'analisi di diversi studi^{140,141,142} sono emersi i dati seguenti: l'età media delle donne in gravidanza era $30,9 \pm 2$ anni; tutte le madri erano positive; il 21% ha partorito con parto vaginale e il 79% con taglio cesareo. Sette donne (12%) sono andate incontro a rottura prematura delle membrane; l'età gestazionale media era di $37+4$ giorni ± 2 . Il peso alla nascita medio era di 3,031 g. La prematurità stimata era del 28%; gli indici di Apgar erano 8-9 dopo 1 minuto e 9-10 dopo 5 minuti. Il quadro clinico neonatale poteva manifestarsi con distress fetale intrauterino (17%), respiro corto (19%), sintomi gastrointestinali (14%) e febbre (8%). Un neonato è morto per insufficienza multiorgano. Quattro neonati sono risultati positivi per COVID-19 (6,8%). I neonati colpiti erano tutti maschi e nati con parto cesareo¹⁴³.

Il fatto che, nella popolazione pediatrica, SARS-CoV-2 non induca generalmente conseguenze gravi, può essere spiegato, in primo luogo, dai diversi livelli di ACE-2. Questi diminuiscono con l'avanzare dell'età e in presenza di comorbidità come ipertensione e diabete¹⁴⁴. Alti livelli di attività ACE-2 nei/le bambini/e potrebbero avere quindi un ruolo protettivo nei confronti del virus, con manifestazioni meno gravi rispetto agli anziani¹⁴⁵. In secondo luogo, i/le bambini/e sono esposti/e ad altri virus respiratori come il virus respiratorio sinciziale e i virus dell'influenza A e B, con conseguente aumento dei livelli sierici di anticorpi che potrebbero quindi fornire una protezione crociata. Inoltre, nei/le bambini/e la risposta alle infezioni è diversa rispetto all'adulto, essendo il sistema immunitario non completamente maturo.

¹³⁹ (Lingkong Zeng, Shiwen Xia, Wenhao Yuan, Kai Yan, Feifan Xiao, Jianbo Shao, Wenhao Zhou, Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China, *JAMA pediatrics* (2020), <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>).

¹⁴⁰ Yang Li, Ruihong Zhao, Shufa Zheng, Xu Chen, Jinxi Wang, Xiaoli Sheng, Jianying Zhou, et al., Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China, *Emerging infectious diseases* 26 (6) (2020), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).

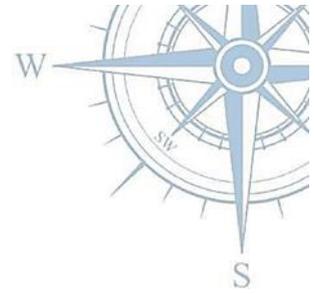
¹⁴¹ Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. 2020*;9:51-60

¹⁴² Suliman Khan, Liangyu Peng, Rabeea Siddique, Ghulam Nabi, Mengzhou Xue, Jianbo Liu, Guang Han, Impact of COVID-19 infection on pregnancy outcomes and the risk of maternal-to-neonatal intrapartum transmission of COVID-19 during natural birth, *Infection Control & Hospital Epidemiology* (2020) 1–9, <https://doi.org/10.1017/ice.2020.84>

¹⁴³ Huaping Zhu, Lin Wang, Chengzhi Fang, Sicong Peng, Lianhong Zhang, Guiping Chang, Shiwen Xia, Wenhao Zhou, Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia, *Translational pediatrics* 9 (1) (2020) 51, <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>.

¹⁴⁴ Junyi G, Zheng H, Li L, Jiagao L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc.*2020;9:e016219.

¹⁴⁵ Nitin Dhochak, Tanu Singhal, S. K. Kabra, Rakesh Lodha. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *The Indian Journal of Pediatrics* <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03322-y>



L'ipotesi che i/le bambini/e possano essere dei diffusori silenti del virus è stata supportata da uno studio pubblicato su *The Lancet Infectious Diseases*¹⁴⁶, da cui è emerso che i/le bambini/e di età inferiore ai dieci anni avevano la stessa probabilità degli adulti di contrarre l'infezione, ma minore probabilità di sviluppare sintomi gravi.

Vale la pena ricordare che il numero effettivo di casi COVID-19 nei/le bambini/e può essere superiore a quello pubblicato, dal momento che, a causa dei sintomi lievi o anche asintomatici, potrebbe esservi una sottostima. Studi condotti in diversi Paesi hanno confermato che malattie gravi e decessi dovuti a COVID-19 tra i/le bambini/e sono rari; tuttavia in Italia, sta emergendo un cluster di malattia di Kawasaki correlata a COVID-19¹⁴⁷.

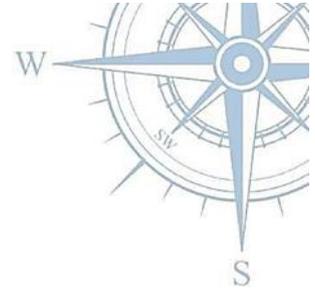
Malattia di Kawasaki e Coronavirus:

Nelle ultime settimane, è stato descritto un apparente aumento di bambini/e affetti/e da malattia di Kawasaki, una vasculite acuta tipica dell'età pediatrica. Nei casi osservati nelle ultime settimane è stato riportato un evolversi della malattia con un quadro clinico incompleto o atipico e si caratterizza per una tendenza a una sindrome da attivazione macrofagica che può portare anche ad un ricovero in ICU. Alcuni/e di questi/e bambini/e presentano, o hanno presentato nelle settimane precedenti l'esordio della malattia, tampone positivo per l'infezione da COVID-19 o hanno avuto contatti con pazienti affetti/e. Ad oggi, non è chiaro se si tratti di una vera e propria malattia di Kawasaki scatenata dall'infezione virale o se le forme che si stanno osservando siano invece una manifestazione infiammatoria sistemica dell'infezione. La tempesta citochinica tipica di COVID-19 che si riscontra nel/la paziente adulto/a ha, in effetti, una sostanziale sovrapposizione con quella della malattia di Kawasaki¹⁴⁸. Questa condizione risulta comunque rara, ma deve essere presa in considerazione considerando le politiche di reinserimento sociale della popolazione pediatrica.

¹⁴⁶ Bi Q et al Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study *Lancet Infect Dis*2020; S1473-3099(20)30287-5 <https://doi.org/10.1016/>

¹⁴⁷ Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; published online May 13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).

¹⁴⁸ Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Nat Sci Rev* 2020 Mar 13.



Farmaci per COVID-19

Nessun antivirale specifico ha dimostrato di essere efficace secondo i dati attualmente disponibili¹⁴⁹.

Ad oggi, solo un protocollo sperimentale (Studio TOCIVID-19) autorizzato dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) prevede anche l’arruolamento di pazienti pediatrici/che. I programmi di uso compassionevole autorizzati non prevedono bambini/e.

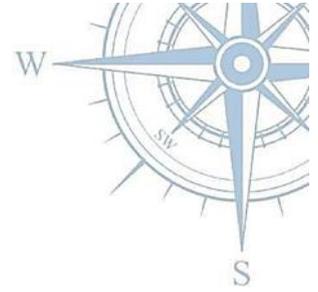
Quesiti aperti

- Potenziale infettivo dei/le bambini/e asintomatici;
- Trasmissione verticale madre-figlio/a;
- Malattia di Kawasaki e COVID-19;
- Utilizzo di Farmaci per COVID-19 in pazienti pediatrici/che

Messaggio in punti: sintesi evidenze e prospettive

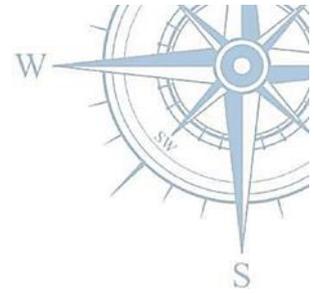
- I/Le bambini/e con COVID-19 hanno generalmente sintomi lievi, come febbre non elevata, raffreddore e tosse, vomito e diarrea.
- I parametri ematici possono non essere fattori prognostici come nell’adulto.
- Quadro di Sindrome Kawasaki-like in pazienti pediatrici/che positivi/e o che sono venuti/e in contatto con persone positive, anche dopo diverse settimane.

¹⁴⁹ Jhuma S, Nitin S, S. K. Kabra, Rakesh L, COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management, The Indian Journal of Pediatrics, <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03292-1>



1.7. La patologia COVID-19 correlata con il genere.

Gli operatori e le operatrici sanitari/e



Obiettivo

- Descrivere l’impatto dell’emergenza Covid-19 in termini di genere sul personale sanitario, medico ed infermieristico, nell’approccio e nella gestione del proprio lavoro e delle proprie dinamiche personali e familiari e nel coinvolgimento psicologico.
- Comprendere come le esperienze del personale medico ed infermieristico nella pandemia Covid-19 siano state influenzate dal loro “genere”.
- Valutare se siano sufficienti le strategie già in essere per sostenere il benessere psicofisico degli operatori/rici sanitarie e se altri mezzi possono essere utili.

Covid-19: considerazioni sugli operatori sanitari

Dall’inizio della pandemia gli/le operatori/trici sanitari/e sono risultati/e la classe lavorativa più colpita. Secondo l’ultimo bollettino della sorveglianza integrata dell’Istituto Superiore di Sanità e Istat, su 221.133 casi di Covid-19 registrati al 13 maggio, 25.446 (11.5%) riguardavano operatori/trici sanitari/e.

I numerosi contagi tra gli operatori/trici e la difficoltà di poter reperire nuovo personale hanno portato ad uno stravolgimento dell’organizzazione ospedaliera. In mancanza di personale, i turni di lavoro sono divenuti incalzanti e ben oltre le normali ore sostenibili, gli/le operatori/trici sono stati/e chiamati/e ad intervenire in discipline diverse da quelle di appartenenza e a fronteggiare condizioni critiche e con un alto grado di responsabilità, che avrebbero richiesto una maggiore esperienza e formazione sanitaria. Anche il setting di lavoro è cambiato, in quanto, per lavorare in sicurezza, riducendo il rischio di essere contagiati/e e di contagiare, gli/le operatori/trici sono stati/e obbligati/e a utilizzare dispositivi di sicurezza (mascherine, caschi e tute) che hanno reso il lavoro ancora più faticoso. In un clima così frenetico, sono cambiati anche i rapporti con i/le colleghi/e, con i/le quali è stato difficile confrontarsi, e con gli/le stessi/e pazienti, ai/lle quali si è cercato con un sorriso o con un piccolo gesto di dare speranza e conforto oltre che alle cure mediche.



Oltre allo stress a livello fisico, una parte fondamentale da tenere in considerazione è stato il rischio psicosociale associato all'isolamento dovuto alle misure di distanziamento, alla quarantena forzata o autoimposta e a volte alla mancata vicinanza affettiva delle proprie famiglie. Infatti, per paura del rischio di contagio molti/e operatori/trici hanno fatto scelte radicali come decidere di auto isolarsi in una parte della propria abitazione, limitando i contatti con i familiari, prendere un appartamento temporaneo con colleghi/e vicino al luogo di lavoro e, in caso di figli piccoli, lasciandoli alle cure di un altro/a familiare fino alla fine della pandemia.

Questo accumulo di stress ha avuto ricadute inevitabili anche a livello emotivo e psicologico. In una situazione di esposizione continua alla sofferenza e alla morte, è frequente che emergano sentimenti di frustrazione, rabbia, ostilità e senso di impotenza, che possono poi manifestarsi con sintomi depressivi o stati ansiosi o somatizzanti. Studi sui rischi psicosociali dello stress tra il personale sanitario durante le epidemie di SARS ed Ebola, durante la pandemia influenzale A/H1N1 e durante la gestione dell'epidemia COVID-19 in Cina hanno rilevato la comparsa di sintomi associabili a stress post traumatico¹⁵⁰ ¹⁵¹. Per cercare di supportare gli/le operatori/trici sanitari/e, l'OMS ha diffuso un documento con alcune linee guida, per favorire la gestione dello stress in contesti di emergenza¹⁵². Inoltre, molte aziende sanitarie italiane hanno reso disponibile un servizio interno di supporto psicologico per gli/le operatori/trici direttamente coinvolti/e.

¹⁵⁰ Goulia P, Mantas C, Dimitroula D, Mantis D, Hyphantis T (2010). General hospital staff worries, perceived sufficiency of information and associated psychological distress during the A/H1N1 influenza pandemic. *BMC Infectious Diseases*, 10:322.

¹⁵¹ Paladino L, Sharpe RP, Sagar CG, Sholevar F, Marchionni C, Papadimos TJ, Paul E, Hansoti B, Firstenberg M, Garg M, Watson M, Baxter RA, Stawicki SP (2017). Reflections on the Ebola Public Health Emergency of International Concern, Part 2: The Unseen Epidemic of Posttraumatic Stress among Health-care Personnel and Survivors of the 2014–2016 Ebola Outbreak. On behalf of The American College of Academic International Medicine (ACAIM). *Journal of Global Infectious Diseases*, 9(2): 45-50.

¹⁵² Documento OMS “Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak: Rights, Roles and Responsibilities of Health Workers, Including Key Considerations for Occupational Safety and Health”.



Evidenze

Sin da quando l'infezione da coronavirus 2019 (COVID-19) è stata dichiarata pandemia, è emerso tra il personale sanitario un incremento di sintomi psicologici e fisici¹⁵³. Solo alcuni studi, tuttavia, hanno messo in evidenza differenze di genere su questo aspetto.

È stata effettuata una revisione della letteratura con approccio sistematico con una strategia di ricerca avanzata su Pubmed e Scopus, attraverso parole di testo libero e descrittori di thesaurus (MeSH) combinati fra loro tramite gli operatori booleani AND e OR. Le parole chiave utilizzate sono state le seguenti: ("Health Personnel"[Mesh] OR "Caregivers"[Mesh] OR "Physicians"[Mesh] OR "Nurses"[Mesh]), "COVID-19" [Supplementary Concept], "Gender Identity"[Majr] OR "Sex"[Majr] OR "Sexual and Gender Minorities"[Majr] e ("Healthcare workers"[Mesh] OR "Healthcare staff" [Mesh]), "Gender" OR "sex", "psychological" OR "mental health problems", "COVID-19". Sono state utilizzate restrizioni connesse alla lingua (inglese) ed a studi su umani. Al termine dello screening degli abstract, sono stati reperiti ed analizzati i full-text delle pubblicazioni pertinenti.

Lo studio di Yuan Wu¹⁵⁴ ha confrontato il rischio di burnout tra il personale sanitario (medico ed infermieristico) che lavora in una degenza divenuta Covid-19 vs degenza no-Covid-19. Dai risultati è emerso che il personale sanitario che lavora nel reparto Covid-19 ha una percentuale di burnout inferiore, rispetto ai colleghi che operano nelle degenze no Covid-19. Il campione è costituito solo da donne, prevalentemente coniugate che lavorano tra le degenze no Covid-19 soprattutto in ambito oncologico. Quest'ultimo aspetto è stato enunciato dagli autori tra i limiti dello studio, in quanto il rischio d'insorgenza di burnout in questo tipo di setting assistenziali è più elevato, data la

¹⁵³ Spoorthy MS, Pratapa SK, Mahant S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic-A review. *Asian J Psychiatr.* 2020 Apr 22;51:102119

¹⁵⁴ Wu Y, Wang J, Luo C, Hu S, Lin X, Anderson AE, Bruera E, Yang X, Wei S, Qian Y. A Comparison of Burnout Frequency Among Oncology Physicians and Nurses Working on the Frontline and Usual Wards During the COVID-19 Epidemic in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *J Pain Symptom Manage.* 2020; S0885-3924(20)30205-0.



complessità del “prendersi cura” del paziente oncologico. Lo studio di Han Xiao et al¹⁵⁵, ha dimostrato il personale sanitario (medici ed infermieri) che stava curando pazienti con infezione da Covid-19 nei mesi di gennaio e febbraio 2020 presentava livelli di ansia, stress che dipendevano dalla qualità del sonno e dal supporto sociale. Nello studio non vengono effettuate differenze tra ruoli professionali, ed il genere è prevalentemente femminile. Nello studio trasversale di Lai¹⁵⁶ su un’ampia popolazione di operatori/trici sanitari/e (n=1257) coinvolti/e in ospedali cinesi nella pandemia Covid-19, è emerso che le donne, ed in particolare le infermiere, hanno riportato sintomi particolarmente gravi, tra cui ansia, depressione, insonnia e disagio psicologico, con percentuali di insorgenza di disturbi o di patologie psicologiche e psichiatriche ben più alte rispetto alla media del personale medico-sanitario. Uno studio sudamericano su infermieri/e e medici coinvolti/e nel trattamento di COVID-19 ha riscontrato un’alta incidenza di stress, ansia e PTSD, con livelli più elevati di ansia nelle donne e negli infermieri rispetto a uomini e medici¹⁵⁷.

Anche uno studio iraniano¹⁵⁸ condotto su 304 operatori/trici sanitari/e in ospedali pubblici e privati, ha mostrato una maggiore presenza di distress e depressione nelle donne lavoratrici. In particolare, una sottoanalisi il 28% del personale femminile che non era sicuro di aver contratto l’infezione lamentava più sintomi depressivi e di ansia, oltre ad una minore soddisfazione lavorativa, rispetto chi era risultato/a negativo/a ai test sierologici.

Nello studio di Chew et al¹⁵⁹ condotto su 906 operatori/trici sanitari/e coinvolti/e nella pandemia Covid-19, per la maggior parte di sesso femminile e single, oltre a evidenziare una elevata

¹⁵⁵ Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China, *Med Sci Monit* 2020; 26: e923549.

¹⁵⁶ Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, Wu J, Du H, Chen T, Li R, Tan H, Kang L, Yao L, Huang M, Wang H, Wang G, Liu Z, Hu S. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3): e203976.

¹⁵⁷ Ornell F, Chwartzmann Halpern SP, Paim Kessler L, Corrêa de Magalhães Narvaez J. The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of healthcare professionals. *Cad. Saúde Pública* vol.36 no.4 Rio de Janeiro 2020. Epub Apr 30, 2020.

¹⁵⁸ Zhang SX, Liu J, Afshar Jahanshahi A, Nawaser K, Yousefi A, Li J, Sun S. At the height of the storm: Healthcare staff’s health conditions and job satisfaction and their associated predictors during the epidemic peak of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020 May 5. pii: S0889-1591(20)30783-2.

¹⁵⁹ Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, Jing M, Goh Y, Ngiam NJH, Yeo LLL, Ahmad A, Ahmed Khan F, NapoleonShanmugam G, Sharma AK, Komalkumar RN, et al. A multinational, multicentre study on the psychological



incidenza di sintomi psicologici (depressione, ansia e stress) e fisici (cefalea, mal di gola, insonnia, sonnolenza), è stata rilevata una più stretta e significativa associazione tra sintomi fisici e distress psicologico e questo maggiormente nel sesso femminile.

Nello studio di Adams e Walls¹⁶⁰ si nota però come molti/e operatori/trici accettassero piuttosto bene il rischio di infezione per loro stessi, ma temessero per i parenti specie se più anziani.

Bohlken et al¹⁶¹. nella revisione di 14 studi su personale sanitario di vari reparti riportano in tutti vasto sforzo a causa dell'esperienza di stress, dei sintomi di depressione e ansia. Gradi diversi di questi sintomi sono stati riscontrati nel 2,2% al 14,5% di tutti/e i/le partecipanti. La gravità dei sintomi mentali è stata influenzata dall'età, dal sesso, dall'occupazione, dalla specializzazione, dal tipo di attività svolte e dalla vicinanza ai pazienti COVID-19.

Anche Walton et al.¹⁶², descrivono in dettaglio gli effetti sul personale e affrontano alcune delle modalità organizzative, di gruppo e individuali di supporto. Ci sembrano particolarmente interessanti le indicazioni per le organizzazioni per comunicare efficacemente con lo staff, per esempio essere aperti e onesti. L'organizzazione deve supportare lo staff con una serie di comportamenti che da una parte contengano il rischio di burnout (incoraggiamento a non eccedere e monitoraggio delle ore di lavoro, obbligatorietà dei riposi) e dall'altra tengano in conto il benessere psicofisico attivando strategie diversificate quali una comunicazione chiara e il più possibile coerente.

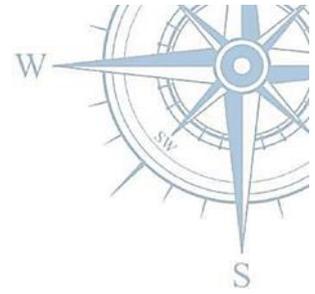
A proposito di comunicazione e di linguaggio, uno dei mezzi per tutelare la sofferenza mentale degli/le operatori/trici sanitari/e può essere l'uso della medicina narrativa. La medicina narrativa è strumento di ascolto per pazienti, familiari e operatori sanitari ai quali SIMeN, Società Italiana di

outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun.* 2020 Apr 21. pii: S0889-1591(20)30523-7.

¹⁶⁰ Adams J G, Walls M R. Supporting the Health Care Workforce During the COVID-19 Global Epidemic. *Author Affiliations Article Information*, March 12, 2020, *JAMA.* 2020;323(15):1439-1440. doi:10.1001/jama.2020.3972

¹⁶¹ Bohlken J, Schömig F, Lemke M R, Pumberger M, Riedel-Heller S G. COVID-19 Pandemic: Stress Experience of Healthcare Workers - A Short Current Review. *Epub* 2020 Apr 27. *Psychiatr Prax.* 2020 May;47: 190-197. doi: 10.1055/a-1159-5551

¹⁶² Walton M , Murray E, Christian M D. Mental Health Care for Medical Staff and Affiliated Healthcare Workers During the COVID-19 Pandemic. *Epub* 2020 Apr 28. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020 Apr;9: 241-247. doi: 10.1177/2048872620922795.



Medicina Narrativa¹⁶³, dedica R-Esistere, il progetto che raccoglie le storie di chi ha vissuto e vive l'esperienza della pandemia di COVID-19.

Quesiti aperti

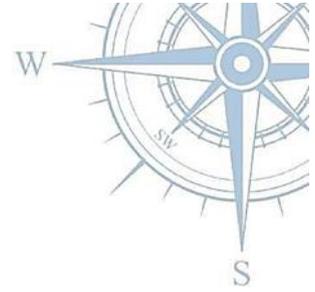
Nella pandemia di Covid-19 esistono delle differenze legate al genere degli/le operatori/trici sanitari/e (personale medico ed infermieristico)?

Le esperienze del personale medico ed infermieristico nella pandemia Covid-19 sono state influenzate dal loro “genere”?

Messaggio in punti: Sintesi evidenze e prospettive

- Al momento pochi studi hanno posto attenzione su eventuali differenze di genere e personale sanitario in relazione alla pandemia Covid-19, pertanto ad oggi non ci sono evidenze scientifiche che permettano di formulare dei documenti di sintesi.
- Gli studi cinesi, pur analizzando tematiche rilevanti del personale sanitario, ovvero il burnout correlato all'attività professionale ed i disturbi del sonno correlati all'ansia, al distress ed al supporto sociale, non effettua delle differenze di percezioni tra personale infermieristico e medico, si focalizza solo sul genere femminile, riflette la cultura cinese, e pertanto non può essere generalizzabile al contesto europeo.
- In Italia, come in altri Paesi, Cina compresa, la maggior parte degli/le operatori/trici sanitari/e appartiene al sesso femminile e questo sottolinea la natura di genere della forza lavoro sanitaria ed il rischio a cui vanno maggiormente incontro le donne lavoratrici. Tale dato risulta ulteriormente preoccupante se si considera che le donne coinvolte in prima linea

¹⁶³ Società Italiana di Medicina Narrativa. Cos'è la medicina narrativa.
(<https://www.medicinanarrativa.it/it/simen/medicina-narrativa/cos-e-la-mn/>)



nella gestione sanitaria di questa pandemia sono le stesse che svolgono anche un ruolo fondamentale nella vita privata e all'interno delle famiglie.

- Potrebbe essere utile effettuare uno studio di tipo qualitativo utilizzando il metodo fenomenologico descrittivo per esplorare il fenomeno, ed in seguito costruire un questionario utilizzando i concetti teorici e gli indicatori scaturiti dallo studio qualitativo, per fare poi anche un'analisi quantitativa.
- Per valutare il benessere psicologico degli/le operatori/trici potrebbero essere utili dei questionari che indagano modalità di condivisione e comunicazione, il senso di appartenenza e se questi fattori migliorano la qualità percepita del lavoro e migliorano la vita nel contesto lavorativo.



2. La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere

Dopo la valutazione delle evidenze disponibili sulla epidemiologia, le basi biologiche, l'approccio terapeutico, la risposta ai farmaci e la prognosi dell'infezione da SARS-CoV-2 in un'ottica di genere, il gruppo di lavoro ha ritenuto importante focalizzare l'attenzione sulla correlazione tra la patologia COVID-19 e il genere, in condizioni di fragilità e comorbidità.

Le informazioni disponibili sull'andamento dell'infezione, sulle sue forme di diversa severità clinica e sullo scenario dei fattori di rischio sono ancora quotidianamente in evoluzione nelle varie regioni del mondo e difficilmente inquadrabili in maniera approfondita in rapporto al genere. Tuttavia, l'epidemiologia ha evidenziato alcuni fattori di rischio tra cui l'età (80 anni età media soggetti deceduti), il genere (gli uomini sono la classe più colpita) e varie forme di comorbidità che hanno determinato incidenze e prognosi molto diverse tra loro.

Il gruppo di lavoro ha pertanto ritenuto opportuno valutare alcune condizioni di fragilità che, per prevalenza, gravità o per caratteristiche legate ai meccanismi di ingresso e replicazione del virus, hanno ulteriormente aggravato la diffusione e la prognosi di COVID-19.

Nei successivi capitoli l'attenzione è posta in particolare sull'impatto patogenetico dell'infezione da SARS-COV-2 e l'evoluzione della patologia COVID-19 in categorie di pazienti fragili e/o con comorbidità preesistenti quali: patologie cardiovascolari, patologie endocrino metaboliche, malattie autoimmuni o condizioni di immunodepressione, patologie neurologiche o disturbi psichici e tumori.

Il COVID-19 è principalmente una malattia respiratoria, ma molti pazienti hanno presentato complicanze cardiovascolari come danno cardiaco acuto, miocardite, eventi tromboembolici. Il capitolo riguardante gli aspetti cardiovascolari fornisce un quadro di quanto attualmente noto sul ruolo prognostico delle complicanze cardiovascolari preesistenti quali ipertensione, cardiopatia ischemica, diabete, broncopneumopatia, insufficienza renale e l'infezione da SARS-CoV-2, sottolineando i pochi dati attualmente disponibili sulle differenze di genere.



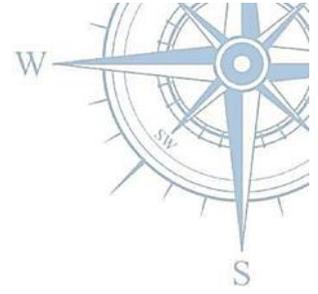
La prospettiva di genere nelle malattie endocrino-metaboliche (in particolare diabete e obesità) è fondamentale nella comprensione della vulnerabilità, dell'entità di esposizione al rischio, del decorso clinico e della risposta terapeutica in soggetti con infezione da SARS-CoV-2. Il capitolo dedicato agli aspetti endocrino-metabolici sintetizza le evidenze cliniche e precliniche disponibili, disaggregate per genere, purtroppo ancora scarse in letteratura.

Il capitolo sugli aspetti immunologici della patologia COVID-19, evidenziandone le differenze di sesso/genere, analizza l'effetto dell'infezione sulla risposta immune e l'impatto dell'infezione in pazienti con morbidità o fragilità preesistenti, quali quelli sottoposti a terapie immunosoppressive o immunomodulanti per patologie autoimmuni o post-trapianto, pazienti anziani e pazienti con asma bronchiale.

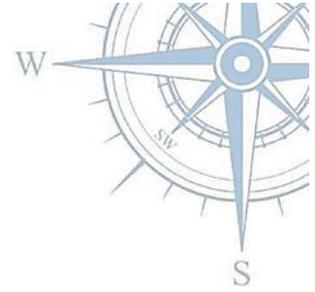
Il coinvolgimento neurologico nell'infezione SARS-CoV-2 sembra essere frequente ed influire negativamente sulla prognosi. Il capitolo specifico prende in esame alcune comorbidità neurologiche quali le patologie muscolari, ma si focalizza principalmente sul ruolo dei sintomi legati ai disturbi del gusto e dell'olfatto e su quelli neuropsichiatrici quali deliri, stato confusionale e altri, con particolare attenzione alla diversa frequenza tra i due sessi.

Infine, il capitolo riguardante la relazione tra le malattie oncologiche e l'infezione COVID-19, in una prospettiva genere specifica, prende in esame alcuni aspetti quali: l'impatto epidemiologico dell'infezione nella popolazione oncologica; le evidenze di sinergia tra meccanismi di alcuni farmaci antineoplastici e patogenesi del COVID-19 che potrebbero indirizzare la ricerca clinica di nuovi approcci terapeutici anti COVID-19 anche in considerazione del genere; il potenziale impatto di scelte organizzative sanitarie durante l'epidemia nella gestione del paziente oncologico sul ritardo diagnostico e terapeutico della popolazione oncologica.

I contributi di tutti i gruppi coinvolti sono stati prodotti analizzando la letteratura scientifica secondo criteri di validazione scientifica e sono stati organizzati con lo scopo di fornire le più aggiornate evidenze scientifiche emerse sulla correlazione tra l'infezione da SARS-CoV-2, le patologie concomitanti e il genere.



2.1. La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti cardiovascolari



Obiettivo

L'obiettivo di questo capitolo è fornire un quadro di quanto attualmente noto sul ruolo prognostico delle complicanze cardiovascolari preesistenti e conseguenti l'infezione da COVID-19 sottolineando i pochi dati attualmente disponibili sulle differenze di genere.

Evidenze

La malattia da SARS-CoV-2 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) è principalmente una malattia respiratoria, ma molti/e pazienti hanno presentato complicanze cardiovascolari come danno cardiaco acuto, miocardite, eventi tromboembolici.

In molti/e pazienti/e con COVID-19 si è osservato un aumento dei livelli di biomarcatori di danno miocardico. In Cina si è osservato che la presenza di danno cardiaco dimezzava la sopravvivenza, il 20% dei/le pazienti presentava un danno cardiaco, il 10.6% dei/le deceduti/e una coronaropatia, il 4.1% uno scompenso cardiaco ed il 5.3% una malattia cerebrovascolare¹⁶⁴.

Pur avendo gli uomini presentato una mortalità del 50% maggiore delle donne e più frequente ricovero in rianimazione¹⁶⁵, non è chiaro quanto la peggior prognosi maschile sia attribuibile alle complicanze cardiovascolari (preesistenti o insorte dopo l'infezione), a causa della scarsa disponibilità di analisi disaggregate per sesso.

Le complicanze cardiovascolari potrebbero essere conseguenti al danno miocardico secondario all'insufficienza respiratoria, che a sua volta determina ipossia, ipotensione ed aumenta il carico di lavoro cardiaco, e/o a miocardite, anche fulminante, dovuta a infezione virale diretta o alla tempesta citochinica che provoca l'attivazione di cellule all'interno di lesioni aterosclerotiche preesistenti, aumentando il rischio trombotico e il rischio di ischemia miocardica¹⁶⁶.

¹⁶⁴ Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

¹⁶⁵ <https://globalhealth5050.org/covid19>

¹⁶⁶ Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.



Si ipotizza che le complicanze cardiovascolari possano anche essere un fenomeno primario, considerato che SARS-CoV-2 per entrare nelle cellule si lega all'ACE2 distruggendone la funzione protettiva ed ACE 2 è espresso nel cuore, nelle cellule vascolari e nei periciti¹⁶⁷.

Ad oggi, vi sono pochissimi dati disaggregati per sesso che permettano di capire quale sia il ruolo delle complicanze cardiovascolari nella diversa prognosi di uomini e donne. L'obiettivo di questo capitolo è fornire un quadro di quanto noto aggiungendo anche dati recentissimi di prossima pubblicazione¹⁶⁸.

Comorbidità cardiovascolari nei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2

Su 44672 casi di COVID-19, più del 10% dei/le pazienti deceduti/e aveva una precedente diagnosi di patologia cardiovascolare, mentre la mortalità in assenza di patologia cronica era dello 0.9%¹⁶⁹. Non è chiaro se le comorbidità influenzino la mortalità in modo indipendente dall'età, infatti nei soggetti più giovani questa associazione non è stata confermata¹⁷⁰ e le comorbidità non sembrano predire indipendentemente la mortalità¹⁷¹. In Italia, secondo il report dell'Istituto Superiore della Sanità aggiornato al 14 maggio 2020¹⁷² sulle caratteristiche di 2848 pazienti deceduti/e positivi/e al SARS-CoV-2, nei soggetti di sesso maschile e femminile il numero di patologie pre-esistenti era simile (3.3 ± 1.9 vs 3.2 ± 1.9), inclusi ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e ictus, mentre la cardiopatia ischemica tendeva ad essere più frequente negli uomini (Figura 1). La patologia cardiovascolare (infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco, ictus) costituiva il motivo del ricovero nel 37.5% dei 208 casi di Covid-19 in cui era disponibile tale informazione. In

¹⁶⁷ Cheng H, Wang Y, Wang GQ. [Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19](#). J Med Virol. 2020; doi: 10.1002/jmv.25785.

¹⁶⁸ Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiology 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

¹⁶⁹ Our World in Data, <https://ourworldindata.org>

¹⁷⁰ Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497e506.

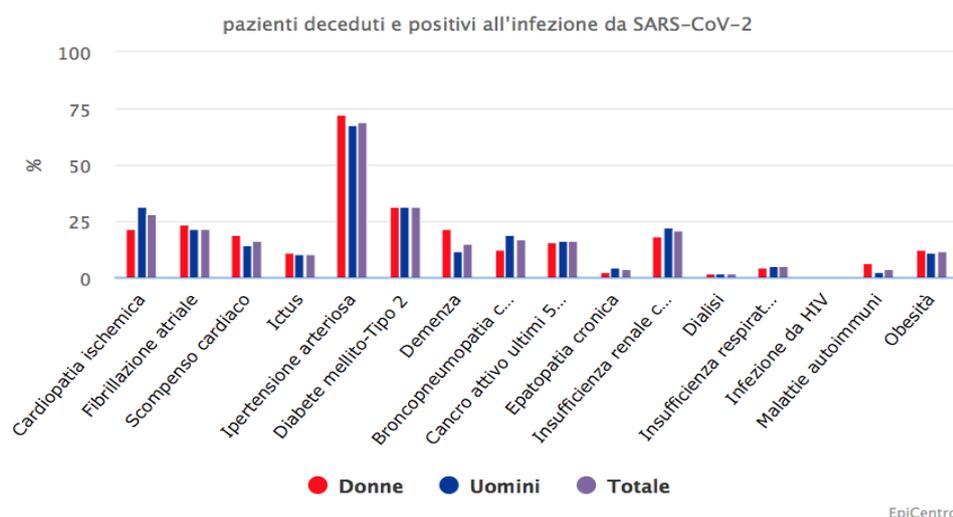
¹⁷¹ Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X and Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiology. 2020, 10.1001/jamacardio.2020.1017.

¹⁷² Epicentro.ISS.it



Lombardia, che ha registrato il 48.9% di tutti i decessi osservati in Italia, ci sono stati più morti nei maschi (62.1%) e con un'età inferiore rispetto alle donne (77.0 ± 10.0 contro $82.3 + 9.8$ anni)¹⁷³. Il Sistema di Sorveglianza della Lombardia aggiornato al 5 maggio 2020, che include 15.116 deceduti/e per COVID-19 registrati dal 21 febbraio al 12 maggio 2020, mostra che la maggior parte dei decessi dei soggetti <65 anni era di sesso maschile con nessuna o una patologia concomitante, mentre i deceduti > 65 anni avevano multiple comorbidità¹⁷⁴. Gli uomini con meno di 65 anni avevano un rischio di morte doppio rispetto alle femmine della medesima fascia di età. Non erano presenti differenze di genere nella frequenza di comorbidità cardiovascolari pre-esistenti (76.7% in uomini vs. 75.8% in donne, considerate nel loro insieme, includendo ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale e cardiomiopatie), mentre era presente una differenza significativa per sesso nell'incidenza di patologie tumorali (24.8% negli uomini vs 18.6% nelle donne, $p < 0.0001$), malattie metaboliche e diabete (28.8% negli uomini vs 24.4% nelle donne, $p < 0.0001$) e malattie respiratorie (12.6% negli uomini vs. 10.6% nelle donne, $p < 0.001$).

Figura 1



EpiCentro

¹⁷³ Odone A, Delmonte D, Scognamiglio T et al COVID-19 deaths in Lombardy, Italy: data in context. Lancet Public Heal. 0(0). doi:10.1016/S2468-2667(20)30099-2

¹⁷⁴ www.regione.lombardia.it



Sindrome coronarica acuta in pazienti affetti da SARS-Cov-2

L'analisi degli accessi per sindrome coronarica acuta condotta in 15 centri Nord-Italiani durante il periodo pandemico ha documentato una netta riduzione dei ricoveri per infarto miocardico (IMA) rispetto allo stesso periodo del 2019¹⁷⁵. Questo dato, in linea con quanto osservato in Cina,^{176 177} imputabile prevalentemente al timore dei/le pazienti di accedere agli ospedali e di contrarre l'infezione da SARS-Cov-2, ha evidenziato anche un significativo ritardo di presentazione dall'insorgenza dei sintomi, traducendosi in peggiori outcomes clinici ed aumentata mortalità¹⁷⁸. Un recente studio condotto dalla Società Italiana di Cardiologia durante la prima settimana di *lockdown* ha evidenziato che rispetto al 2019, si era significativamente ridotto l'accesso alle cure per STEMI (-26.5%) in particolare nelle donne (-41.2%)¹⁷⁹. L'IMA è stato una delle complicanze cardiache più comunemente descritte nei/le pazienti con Covid-19 con un'incidenza complessiva di aumento della Troponina-HS (TnHS) nell'8-12% dei casi positivi¹⁸⁰. I dati raccolti nei centri HUB per l'infarto miocardico in Regione Lombardia, finora analizzati per quanto riguarda le sindromi coronariche acute a coronarie indenni (MINOCA), caratterizzate da insorgenza di dolore toracico, elevazione di TnHS e anomalie di cinesi parietale, hanno confermato la maggiore prevalenza nel sesso femminile e un incremento significativo nella frequenza rispetto a quanto descritto in passato in letteratura^{181 182 183}. Analisi preliminari condotte su pazienti senza sintomi respiratori ma con

¹⁷⁵ De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*, 2020 Apr 28; doi: Online ahead of print.

¹⁷⁶ Tanner R, MacDaragh RP, Caplice NM. Covid-19 – Where have all the STEMIs gone? *Can J Cardiol*, 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.032>

¹⁷⁷ Tam CCF, Cheung KS, Lam S et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on outcome of myocardial infarction in Hong Kong, China. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020; 1-4. <https://doi.org/10.1002/ccd.28943>

¹⁷⁸ Trabattoni D, Montorsi P, Merlino L. Late STEMI and NSTEMI patients' emergency calling CoVID-19 outbreak. *Can J Cardiol*, 2020; doi: in press

¹⁷⁹ De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur H J*, 2020; ehaa409. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa409>

¹⁸⁰ Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497e506.

¹⁸¹ Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>;



infiltrati/opacità alla TC patognomonici per SARS-Cov-2, spesso con tampone positivo, sembrano suggerire che l'infarto miocardico in assenza di lesioni coronariche (MINOCA) possa manifestarsi come epifenomeno dell'infezione anche con decorso subclinico o asintomatico¹⁸⁴. In uno studio monocentrico su 388 pazienti ricoverati/e per polmonite/ARDS e positivi per SARS-Cov2, sono state osservate complicanze tromboemboliche venose e arteriose periferiche nel 7.7% dei casi con una tendenza a maggiore incidenza nel sesso femminile¹⁸⁵.

Tromboembolismo venoso in pazienti affetti da SARS-Cov-2

E' stato suggerito che l'embolia polmonare (EP) sia una delle cause più frequenti di morte nel Covid-19. Tuttavia, nella maggior parte dei casi è probabile che si tratti di trombosi alveolare e dei capillari polmonari da attivazione della cascata coagulativa nell'ambito della violenta infiammazione indotta dal virus¹⁸⁶ piuttosto che per migrazione di trombo dalle vene periferiche. I dati disponibili relativi all'incidenza di tromboembolismo venoso nei/le pazienti italiani/e infettati/e da SARS-Cov-2 riguardano un campione troppo piccolo per estrapolare differenze legate al genere: tuttavia, è interessante notare che 5/15 (33.3%) gli eventi tromboembolici descritti si sono verificati in donne, in 2 soltanto è stata documentata la presenza di trombosi polmonare (o EP isolata)¹⁸⁷. Un recente studio autoptico condotto su 12 pazienti deceduti/e per EP o polmonite

¹⁸² Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D et al ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation* 2020 Apr 30; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525. Online ahead of print;

¹⁸³ Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2010;96:801-808.

¹⁸⁴ Trabattoni D, Susini F, Teruzzi G et al. MINOCA unveils misdiagnosed COVID-19 related pneumonia in apparently healthy subjects. *Circ Cardiovasc Interv*, submitted

¹⁸⁵ Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L et al on behalf of the Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, 2020;191: 9-14

¹⁸⁶ Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost.* 2020;10.1111/jth.14818. doi:10.1111/jth.14818

¹⁸⁷ Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L et al on behalf of the Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, 2020;191: 9-14



complicata da EP, ha messo in evidenza una minore incidenza di EP nelle donne rispetto agli uomini (25%), supportando l'ipotesi che la maggiore mortalità maschile registrata in corso di Covid-19 sia da imputare, almeno in parte, ad eventi tromboembolici.

Ruolo dell'ACE 2

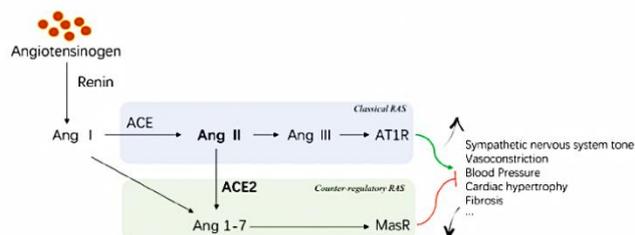
Il sistema del RAS mantiene l'omeostasi attraverso due vie¹⁸⁸: l'asse classico ACE-AngII-AT1R che porta alla sintesi di Angiotensina II (AngII) e l'asse controregolatorio ACE2-Ang 1-7-MasR che porta alla sintesi di Ang 1-7 (Figura 2). AngII induce ipertensione, ipertrofia miocardica, rimodellamento ventricolare e insufficienza cardiaca, mentre Ang 1-7 ha effetti anti-infiammatori e anti-fibrotici sull'apparato respiratorio e sulla funzione vascolare, proteggendo dalla fibrosi miocardica. ACE2 è ampiamente distribuito nell'organismo (cuore, polmoni, reni, tessuto adiposo, testicolo, intestino, etc). Esistono due forme di ACE2: una che si lega alla membrana cellulare, ovvero il recettore della spike protein del SARS-Cov-2, e una forma solubile (sACE2) che non si ancora alla membrana e compete per il legame virale.

Non vi sono prove che i livelli delle due forme correlino tra loro. Le donne potrebbero avere livelli di espressione di ACE2 maggiori degli uomini essendo il gene ACE2 parte del 23% dei geni del cromosoma X (che includono molti geni regolatori del sistema immune) che non vengono inattivati e possono raggiungere livelli di espressione superiori nelle femmine rispetto ai maschi.

¹⁸⁸ Chen J, Jiang Q, Xia X et al. Individual variation of the SARS-CoV2 receptor ACE2 gene expression and regulation. Preprints 2020; 2020030191



Figura 2



Questo ha suggerito che le donne possano essere più protette dai danni indotti da SARS-CoV2. Uno studio comprendente dati di genomica pubblica, epigenomica e trascrittomica ha riportato che

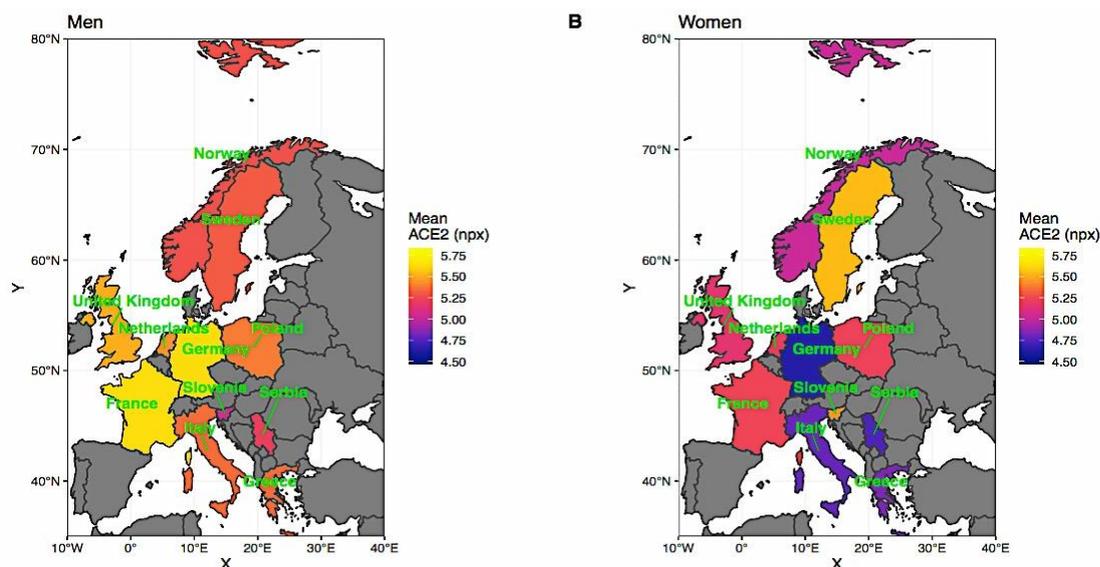


Figura 3

l'espressione di ACE2 è maggiore nelle femmine che nei maschi e diminuisce con l'età¹⁸⁹. Pur essendo stato descritto che sACE 2 è più elevato nelle donne (Figura 3), vi sono anche dati da pazienti con insufficienza cardiaca che riportano l'opposto¹⁹⁰.

¹⁸⁹ Chen J, Jiang Q, Xia X et al. Individual variation of the SARS-CoV2 receptor ACE2 gene expression and regulation. Preprints 2020; 2020030191

¹⁹⁰ Sama IE, [Ravera A](#), [Santema BT](#) et al Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. [Eur Heart J](#). 2020 May 14;41:1810-1817.



Il ruolo di ACE2 nel condizionare la peggiore prognosi nel sesso maschile colpito da SARS-CoV2 rimane per ora dubbio perché i maggiori livelli di ACE2 delle donne potrebbero viceversa aumentare la suscettibilità a SARS-CoV2, e quando il virus si lega ad ACE2, ne riduce la funzione protettiva e aumenta l'AngII¹⁹¹.

Molta attenzione è stata posta all'utilizzo di inibitori del RAS (RASi) che aumentano l'espressione di ACE2 e potenzialmente possono facilitare l'ingresso del virus nelle cellule. Uno studio su 6272 persone lombarde infettate da SARS-CoV-2 e 30759 controlli abbinati per età e sesso (36.7% donne) ha concluso che l'uso di RASi era frequente nei/le pazienti con Covid-19 a causa dell'elevata prevalenza di ipertesi, ma che questi farmaci non determinavano un aumento del rischio di SARS-CoV-2 né peggioravano la prognosi, senza differenze di genere ed età¹⁹². Al momento non sembrano esserci nemmeno evidenze di associazione tra RASi e gravità del quadro clinico da Covid-19¹⁹³.

Valore prognostico dei markers di danno cardiaco

Da diversi studi, condotti prevalentemente in Cina, è emerso che una proporzione significativa di pazienti ospedalizzati/e presentava elevati valori di marcatori di danno miocardico, correlati a un decorso più grave e a maggior mortalità. Dati recentissimi, raccolti in uno studio multicentrico retrospettivo italiano¹⁹⁴ su 614 pazienti (29% donne) ricoverati in ospedale per Covid-19, in cui è stata dosata la Tn entro 24 ore dal ricovero, hanno evidenziato che elevati valori di TnHS si associano a maggior morte intra-ospedaliera e decorso clinico più complicato, e che l'associazione di malattia cardiovascolare pre-esistente peggiora ulteriormente la prognosi in termini di mortalità e complicanze. Rispetto ai/le sopravvissuti/e, i/le pazienti deceduti/e presentavano valori aumentati

¹⁹¹ Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar; 63:364-374.

¹⁹² Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. [Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19](#). *N Engl J Med.* 2020 May 1.

¹⁹³ Mackey K, King VJ, Gurley S et al. Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults. *Ann Int Med*, 15 May 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-1515>

¹⁹⁴ Lombardi C, Carubelli V, Iorio A, et al. Elevated troponin and mortality in patients with coronavirus Disease 2019 (COVID-19): results of an Italian multicenter study. *JAMA Cardiol.* In press



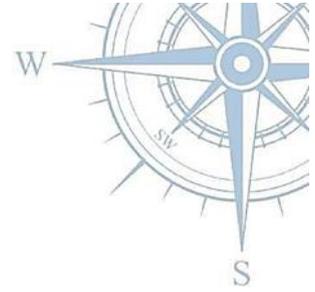
di Tn in circa il 70% dei casi, oltre a valori più bassi di emoglobina e di linfociti più alti di creatininemia, N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), indici infiammatori (proteina C reattiva, procalcitonina, interleukina-6, D-dimero)¹⁹⁵. Le analisi sulle differenze di genere sono in corso. Preliminarmente, si osserva che la Tn è stata dosata meno frequentemente nelle donne, forse per presentazione clinica meno grave, e che tra i deceduti con Tn elevata l'80% era costituito da uomini. Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco, quello cronico che si accompagna a risposta immunitaria attenuata, rappresenta un fattore di rischio per sviluppo di polmonite, quello acuto che insorge in corso d'infezione, è una variabile indipendente di aumentata mortalità. Sono stati descritti casi di miocardite da Covid-19, sembra tuttavia che più frequentemente si possa verificare una risposta immunitaria dell'ospite che scatena una sindrome sistemica infiammatoria con danno endoteliale che coinvolge il miocardio¹⁹⁶.

Quesiti aperti

- Vanno individuate eventuali differenze di genere nell'entità della risposta infiammatoria e nelle sue conseguenze a breve e lungo termine a livello miocardico e tromboembolico.
- Va definito il contributo delle comorbidità e di altri aspetti comportamentali (fumo, alcol, minori norme igieniche, esposizione occupazionale) all'aumento della mortalità maschile
- Il contributo della risposta immunologica delle donne (più pronta ed efficace per motivi genetici ed ormonali) sullo sviluppo di complicanze cardiovascolari merita approfondimento.
- E' importante definire il ruolo dell'iperpressione femminile di ACE2 nelle diverse suscettibilità e prognosi nei due sessi.

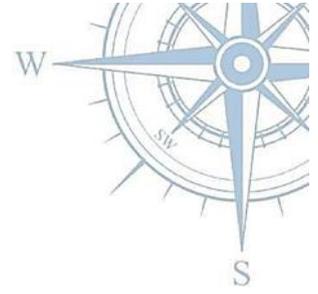
¹⁹⁵ Pan F, Yang L, Li Y, et al. Factors Associated With Death Outcome in Patients With Severe Coronavirus disease-19 (COVID-19): A Case-Control Study. *Int J Med Sci.* 2020 May 18;17(9):1281-1292. doi: 10.7150/ijms.46614. eCollection 2020.

¹⁹⁶ Inciardi RM, Lupi, L, Zaccone G et al Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2020.1096



Messaggio in punti: sintesi, evidenze, prospettive

- Non sembrano esserci sostanziali differenze di genere nella prevalenza di comorbidità cardiovascolari pre-esistenti al ricovero per SARS-CoV2.
- In Lombardia, durante il lockdown dovuto alla pandemia da SARS-CoV2 si sono ridotti i ricoveri per STEMI in particolare nel genere femminile
- Negli HUB lombardi, si è osservata una maggior frequenza di MINOCA tra i/le pazienti ricoverati/e per Covid-19 rispetto al 2019, in particolare tra le donne. Anche questa evidenza necessita di conferma su campioni più ampi.
- Nei/le pazienti ricoverati/e per SARS-CoV2, gli eventi tromboembolici sono stati più frequenti negli uomini che nelle donne
- Non è chiaro il ruolo di ACE2 (più espresso nel genere femminile) rispetto a suscettibilità all'infezione da SARS-CoV2 e alla prognosi. I RASi non aumentano il rischio di contrarre SARS-CoV2 in nessuno dei due generi.
- Considerata l'enorme quantità di studi prodotti in questo periodo nel mondo sull'infezione da SARS-Cov-2, l'evidenza di una peggior prognosi maschile e la quasi totale mancanza di dati che permettano di definirne la causa, è auspicabile che siano eseguite analisi a posteriori per definire le eventuali differenze di genere nei fattori di rischio, presentazione clinica e risposta alla terapia anti Covid-19 attuata. Merita un approfondimento anche il diverso comportamento di genere assunto nella valutazione dei sintomi da coronaropatia acuta nel periodo di lockdown.

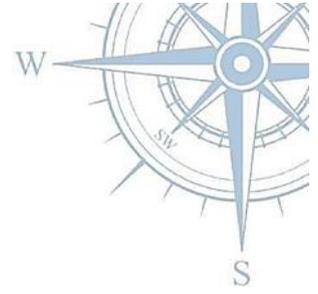


Legende alle figure

Figura 1: Pazienti deceduti/e e positivi/e all'infezione da SARS-CoV2 (da Epicentro.ISS.it).

[Figura 2: Opposti effetti cardiovascolari dell'Angiotensina II e dell'Angiotensina 1-7.](#)

[Figura 3: Livelli circolanti di ACE 2 nei due sessi in diversi paesi europei \(tratto da figura supplementare di Sama et al. Eur Heart J. 2020\)](#)



2.2. La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti endocrino-metabolici



Obiettivo

Valutare la relazione tra le malattie endocrino-metaboliche e l'infezione COVID-19 in una prospettiva genere specifica.

Evidenze

Diabete

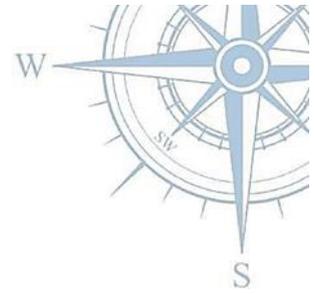
Il diabete rappresenta la terza comorbidità per frequenza nei/lle pazienti con infezione SARS-CoV-2. Numerosi studi cinesi hanno riportato una prevalenza di diabete tra le persone positive per SARS-CoV-2 del 10-20%, ma una meta-analisi di 12 studi cinesi su un totale di 2018 soggetti ed alcuni dati preliminari italiani hanno evidenziato che, tra quanti avevano contratto l'infezione, la percentuale di soggetti affetti/e da diabete non era superiore rispetto alla prevalenza del diabete nella popolazione generale suggerendo che il diabete non aumenta il rischio. L'infezione però, una volta contratta, sembra associarsi ad un raddoppio del rischio di manifestare una forma severa rispetto ai soggetti che non presentano diabete¹⁹⁷ (Figura 1), confermando la nota suscettibilità del/la paziente diabetico/a a sviluppare complicanze nel corso di qualunque malattia acuta, infezioni comprese. Purtroppo, questa meta-analisi non prende in considerazione il genere.

In Italia, il diabete di tipo 2 ha rappresentato una delle comorbidità più frequenti tra i soggetti deceduti per SARS-CoV-2, essendo presente in un terzo dei casi con una prevalenza modestamente superiore nei maschi (30.9%) rispetto alle femmine (28.2%)¹⁹⁸ (Figura 2). I soggetti deceduti avevano peraltro un'età media molto avanzata nella quale la prevalenza di diabete è elevata (dati ISTAT 2016 riportano una prevalenza di diabete del 21% a >80 anni vs 7.3% a 55-64 anni, senza sostanziali differenze di genere¹⁹⁹), e presentavano numerose patologie cardiovascolari (cardiopatia

¹⁹⁷ Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020;43:867-9. doi:10.1007/s40618-020-01236-2.

¹⁹⁸ <https://www.epicentro.iss.it>

¹⁹⁹ <https://www.istat.it>. Il diabete in Italia.



ischemica, fibrillazione atriale, scompenso, cardiaco, ictus ipertensione arteriosa), a conferma che la presenza di diabete associato a complicanze/comorbidità pone i soggetti anziani ad un rischio particolarmente elevato. E' interessante osservare che sulla base del report dell'Epicentro ISS (28-05-20) tra la minuscola percentuale di soggetti deceduti sotto i 40 anni, la maggioranza presentava severe patologie preesistenti, quali patologie cardiovascolari, renali, psichiatriche, diabete ed obesità, e le donne erano circa la metà (n=27) rispetto agli uomini (n=52)

Obesità

L'obesità rappresenta un altro fattore importante non soltanto per la sua associazione con il diabete di tipo 2 ed altri fattori di rischio vascolare, ma anche per il suo ruolo prognostico negativo in corso di infezioni virali respiratorie, in quanto si associa ad aumentati tassi di ospedalizzazione e di mortalità ad ogni età²⁰⁰. In relazione all'infezione da SARS-CoV-2, l'obesità è riconosciuta come un fattore di rischio per un quadro clinico severo da SARS-CoV-2 dal Center for Disease Control and Prevention alla luce del fatto che in una coorte di 5700 pazienti (40% donne) ricoverati/e a New York per SARS-Cov-2 il 34% dei/le pazienti era diabetico/a ed 42% obeso²⁰¹. In uno studio caso controllo (obeso vs normopeso) condotto in una popolazione di soggetti affetti da COVID-19 in Cina l'obesità aumentava di 3 volte il rischio di forme gravi di COVID-19 e di conseguenza allungava i tempi di ospedalizzazione. Ad ogni aumento unitario del BMI (Body Mass Index) il rischio di sviluppare una forma severa di malattia aumentava del 12%. Inoltre, i soggetti obesi all'ingresso in ospedale presentavano indicatori precoci di severità della prognosi, come valori più

²⁰⁰ Moser JS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, et al. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses* 2019;13:3- 9. doi:10.1111/irv.12618.

²⁰¹ Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052- 2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.



alti di proteina C reattiva e una conta linfocitaria più bassa. L'obesità veniva definita come $BMI \geq 25$ kg/m² in questa popolazione asiatica. L'età media era 48 anni, il 62.7% erano maschi e il BMI medio era 21.8 ± 2.3 kg/m² e 27.7 ± 2.7 kg/m² rispettivamente nei non obesi e obesi. Non sono state messe in evidenza differenze di genere²⁰². L'obesità, inoltre, è un fattore prognostico negativo nei soggetti più giovani che hanno sviluppato una forma severa di COVID-19 con ricovero in una unità di terapia intensiva in uno studio condotto su 265 pazienti (58% maschi con età media di 63 anni e BMI medio di 29.3 kg/m²). Anche in questo caso non sono state riscontrate differenze di genere ($p=0.9$)²⁰³. Interessante il dato che in una serie di pazienti (età media 47 anni, 74.2% donne) con steatosi epatica non alcolica, l'obesità aumentava di circa 6 volte il rischio di una infezione severa da SARS-CoV-2, pur aggiustando per età, sesso, fumo, diabete, ipertensione arteriosa e dislipidemia²⁰⁴. In Italia i dati dell'Epicentro ISS (28-05-20)² hanno documentato la presenza di obesità nell'11.1% delle donne e nell'11% degli uomini deceduti per SARS-CoV-2, una evidenza interessante se si considerano i dati ISTAT che evidenziano un più elevato tasso di obesità nei maschi, indipendentemente dalla presenza del diabete e dall'età³.

Sono numerosi i meccanismi fisiopatologici alla base del legame tra obesità e infezione da SARS-CoV-2. L'obesità rappresenta uno stato di infiammazione cronica che da una parte determina l'insorgenza di malattie metaboliche (dislipidemia, insulinoresistenza, iperglicemia) e dall'altra altera la risposte immunitarie innate e adattive indebolendo le difese dell'organismo nei confronti delle infezioni²⁰⁵. Inoltre, l'aumento eccessivo della massa grassa toracica e addominale provoca cambiamenti sostanziali nella meccanica dei polmoni che rendono più difficile la respirazione,

²⁰² Gao F, Zheng KI, Wang XB, et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care*. 2020;dc200682. doi:10.2337/dc20-0682.

²⁰³ Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* 2020;395:1544- 5. doi:10.1016/S0140-6736(20)31024-2.

²⁰⁴ Zheng KI, Gao F, Wang XB, et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020;108:154244. doi:10.1016/j.metabol.2020.154244.

²⁰⁵ Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol* 2020;57:759- 64. doi:10.1007/s00592-020-01522-8.



limitando l'escursione diaframmatica, e aumentando la probabilità di complicanze respiratorie²⁰⁶. Frequenti sono infatti nelle persone obese patologie respiratorie come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), presente nel 12.6% delle donne e nel 18.5% degli uomini deceduti per infezione da SARS-CoV-2², un dato in linea anche con la maggior attitudine al tabagismo nel sesso maschile, un fattore fondamentale non solo nell'espressione clinica di comorbidità cardiovascolari, ma anche nella minor resistenza alle infezioni respiratorie, incluso il SARS-CoV-2²⁰⁷.

Altri aspetti endocrino-metabolici

Tutti i principali sistemi endocrini possono essere interessati dagli effetti dell'infezione da SARS-CoV-2 e a loro volta modularne il decorso, ma in questo ambito mancano informazioni genere specifiche e le raccomandazioni più importanti sul versante clinico consistono nel rimodulare le terapie endocrine sulla base degli eventuali effetti dell'infezione²⁰⁸. Uno studio trasversale in Europa ha ipotizzato che bassi livelli di vitamina D siano associati ad un più alto tasso di mortalità da infezione SARS-CoV-2, dal momento che la Vitamina D esercita un ruolo antimicrobico nell'epitelio respiratorio e potrebbe costituire un fattore antiinfiammatorio nell'infezione da SARS-CoV-2, promuovendo l'espressione del gene ACE-2, che è alterata dalla presenza virale²⁰⁹. Importante il dato che l'infezione da SARS-CoV-2 si associa ad uno stato di malnutrizione correlato alla severità dello stato infiammatorio acuto che richiede una dieta ricca di nutrienti proteici e di supplementazione vitaminica¹².

Non esistono evidenze che i/le pazienti con insufficienza surrenalica siano a maggior rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2, nè che ci possa essere un'influenza dell'infezione

²⁰⁶ Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity* 2020;28:1005. doi:10.1002/oby.22818.

²⁰⁷ van Zyl-Smit RN, Richards G, Leone FT. Tobacco smoking and COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020;S2213-2600(20)30239-3. doi:10.1016/S2213-2600(20)30239-3.

²⁰⁸ Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* 2020;68:2-5. doi:10.1007/s12020-020-02294-5.

²⁰⁹ Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;S2213-8587(20)30183-2. doi:10.1016/S2213-8587(20)30183-2.



sull'andamento della malattia, seppure sia noto che i/le pazienti con insufficienza surrenalica primitiva (malattia di Addison) siano più a rischio di infezioni per una compromissione dell'immunità innata e possano correre il rischio di crisi surrenaliche acute in corso di stati febbrili²¹⁰. Nei/le pazienti con Malattia di Cushing l'ipercortisolismo si associa ad immunodepressione e le misure di protezione per minimizzare il rischio di infezione da SARS-CoV-2 sono di fondamentale importanza²¹¹.

Il ruolo dell'ormone della crescita (GH), che declina con l'età, il sesso e l'aumento del grasso viscerale, non è stato studiato nell'infezione da SARS-CoV-2, nonostante il suo ruolo nella fragilità e nella modulazione del sistema immunitario²¹².

La patologia autoimmune tiroidea, più frequente nel sesso femminile, non sembra correlata ad un aumentato rischio di infezione da SARS-CoV-2²¹³, con un solo caso di tiroidite subacuta descritto in letteratura in una donna di 18 anni riconducibile all'infezione da SARS-CoV-2 decorsa in modo lieve²¹⁴. L'ipertiroidismo da Morbo di Graves sembra richiedere una attenzione particolare in corso di infezione da SARS-CoV-2 sia per un rischio aumentato di tempesta tiroidea indotto dal rilascio di citochine proinfiammatorie, sia per le maggiori complicanze cardiovascolari²¹⁵.

²¹⁰ Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2020;EJE-20-0361. doi:10.1530/EJE-20-0361.

²¹¹ Newell-Price J, Nieman L, Reincke M, Tabarin A. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2020;EJE-20-0352. doi:10.1530/EJE-20-0352

²¹² Veldhuis JD. Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:205- 15. doi:10.1038/nrendo.2013.38.

²¹³ Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, Moran C, Leger J, Persani L. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of hyper- and hypo- thyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2020;EJE-20-0445.R1. doi:10.1530/EJE-20-0445.

²¹⁴ Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga276. doi:10.1210/clinem/dga276.

²¹⁵ Bartalena L, Chiovato L, Marcocci C, Vitti P, Piantanida E, Tanda ML. Management of Graves' hyperthyroidism and orbitopathy in time of COVID-19 pandemic. *J Endocrinol Invest* 2020;1- 3. doi:10.1007/s40618-020-01293-7.



Infine, i dati disponibili non escludono un impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla funzione testicolare, spermatogenetica ed endocrina, mentre le evidenze di un impatto sull'apparato riproduttivo femminile sembrano meno probabili²¹⁶.

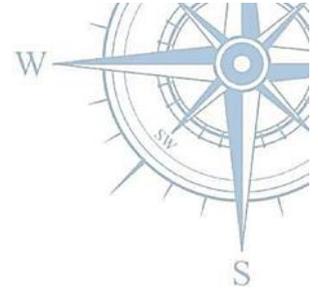
Quesiti aperti

- Dati disaggregati per sesso e genere in grado di spiegare la potenziale interazione di tali fattori con l'età nella lettura del ruolo delle malattie endocrino-metaboliche, prima fra tutti il diabete, e l'obesità come fattore di rischio correlato, nell'infezione COVID-19 non sono disponibili allo stato attuale delle conoscenze.
- Variabili genere-specifiche biologiche e comportamentali correlate alle malattie endocrino-metaboliche potrebbero interagire con la vulnerabilità del singolo individuo all'infezione COVID-19 e meritano di essere indagate sul piano fisiopatologico e clinico-terapeutico.

Messaggio in punti: sintesi, evidenze, prospettive

- La prospettiva di genere nelle malattie endocrino-metaboliche è fondamentale nella comprensione della vulnerabilità, dell'entità di esposizione al rischio, del decorso clinico e della risposta terapeutica in soggetti con infezione da SARS-CoV-2.
- Prevalenza, eziopatogenesi, manifestazioni sintomatologiche e andamento dei principali disordini della sfera endocrino-metabolica possono risentire della modulazione degli steroidi sessuali.
- L'infezione da SARS-CoV-2 può a sua volta influenzare l'equilibrio endocrino-metabolico comportando squilibri rilevanti nello stato di salute dei soggetti affetti che potrebbero essere modulati da sesso e genere.

²¹⁶ Segars J, Katler Q, McQueen DB, et al. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known?. *Fertil Steril* 2020;113:1140- 9. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.04.025



- E' auspicabile una accurata stratificazione dei dati relativi ai molteplici effetti dell'infezione da SARS-CoV-2 per identificare l'interazione del sesso e del genere con altri fattori, quali età, comorbidità, abitudini di vita, rilevanti per il management dei pazienti nel corso della pandemia.

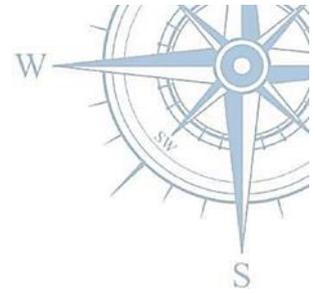
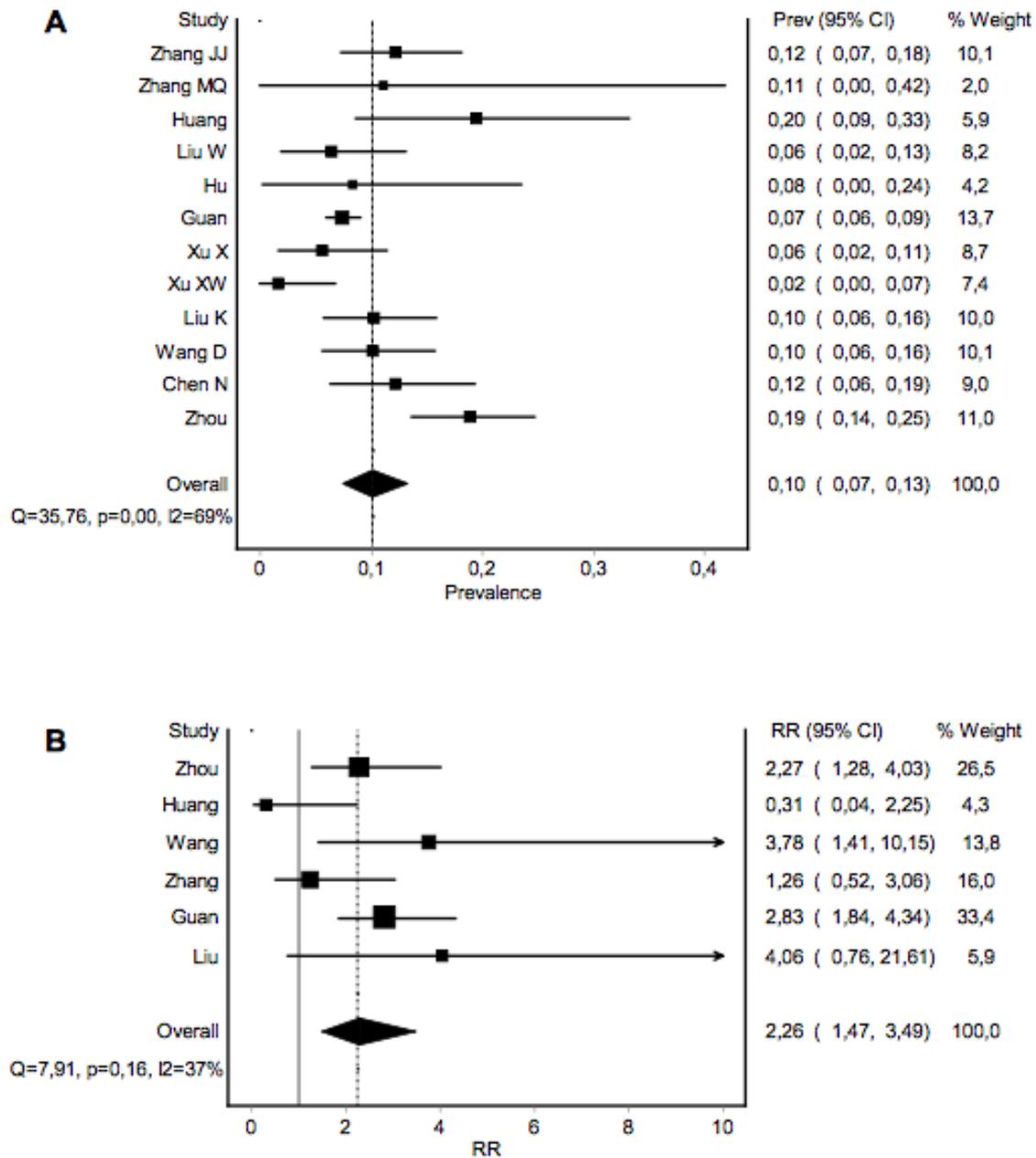


Figura 1. Rappresentazione grafica della prevalenza di diabete nei/lle pazienti con infezione SARS-CoV-2 (A) e del rapporto del tasso (RR) di diabete nei/lle pazienti con una infezione severa verso quelli con una infezione meno severa (B).



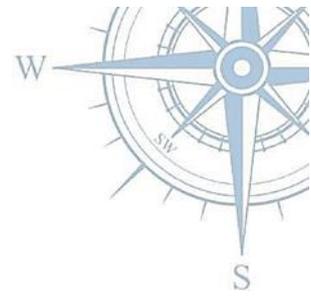
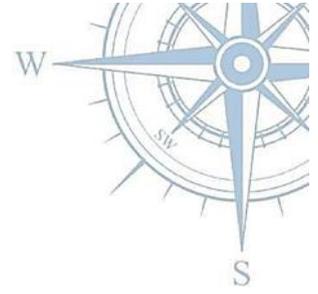
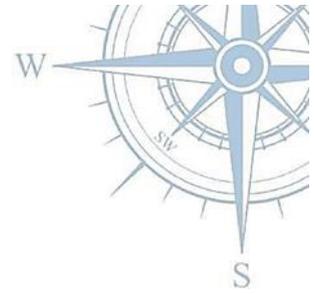


Figura 2. Dati relativi alle più comuni patologie croniche preesistenti nei/le pazienti deceduti/e e positivi/e all'infezione da SARS-CoC-2 (28-05-20 Epicentro ISS)

Patologie	Donne		Uomini		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Cardiopatia ischemica	224	21,1	678	31,7	902	28,2
Fibrillazione atriale	245	23,1	462	21,6	707	22,1
Scompenso cardiaco	194	17,7	313	14,3	507	15,8
Ictus	110	10,4	213	10,0	323	10,1
Ipertensione arteriosa	736	69,4	1436	67,1	2172	67,9
Diabete mellito-Tipo 2	299	28,2	662	30,9	961	30,0
Demenza	242	22,8	267	12,5	509	15,9
BPCO	134	12,6	395	18,5	529	16,5
Cancro attivo negli ultimi 5 anni	172	16,2	339	15,8	511	16,0
Epatopatia cronica	30	2,8	99	4,6	129	4,0
Insufficienza renale cronica	192	18,1	462	21,6	654	20,4
Dialisi	18	1,7	45	2,1	63	2,0
Insufficienza respiratoria	54	5,1	109	5,1	163	5,1
HIV	0	0,0	7	0,3	7	0,2
Malattie autoimmuni	62	5,8	61	2,9	123	3,8
Obesità	118	11,1	235	11,0	353	11,0
Numero di patologie	N.	%	N.	%	N.	%
0 patologie	28	2,6	103	4,8	131	4,1
1 patologia	153	14,4	324	15,1	477	14,9
2 patologie	236	22,3	453	21,2	689	21,5
3 o più patologie	643	60,7	1260	58,9	1903	59,5



2.3. La patologia COVID-19, la comorbilità e il genere. Aspetti immunologici



Obiettivo

Analizzare gli aspetti immunologici della patologia COVID-19, evidenziandone le differenze di sesso/genere, relativi ai seguenti aspetti:

- Effetto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla risposta immune
- Impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti con morbidità o fragilità preesistenti.

Evidenze

Effetto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla risposta immune

La risposta immunitaria sia innata che adattiva mostra, tra il sesso maschile e quello femminile, alcune differenze che sono influenzate da numerosi fattori inclusi gli ormoni, l'età, l'assetto cromosomico e componenti di "genere", quali aspetti psicosociali e ambientali²¹⁷.

I dati disponibili in letteratura relativi all'effetto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla risposta immune sono ancora molto scarsi. In particolare, vi sono molte questioni fondamentali ancora poco o per nulla esplorate o chiarite sull'interazione tra il virus e il sistema immunitario di specifiche categorie di pazienti, associate a variabili quali età, sesso, "genere", comorbidità, terapie farmacologiche. La patologia COVID-19 dipende non solo dall'assetto immunitario dell'ospite per quanto riguarda l'infettività di SARS-CoV-2 e il decorso clinico, ma anche dall'effetto del virus sul sistema immunitario dell'ospite, contribuendo quindi a determinare la severità di malattia e l'induzione di un eventuale immunità protettiva a breve o lungo termine. Non è noto ad esempio se il virus possa eliminare specifiche cellule effettrici della risposta immune o influenzare negativamente la loro funzione, ad esempio inibendo molecole chiave nella risposta antivirale quali interferoni e altre citochine²¹⁸. Numerosi studi suggeriscono che l'infezione da SARS-CoV-2 sia

²¹⁷ Klein [SL](#), Flanagan [KL](#). Sex Differences in Immune Responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16:626-38.

²¹⁸ Maggi [E](#), Canonica [GW](#), Moretta [L](#), COVID-19: Unanswered Questions on Immune Response and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 May 8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.001



associata a linfopenia, con diminuzione del numero di linfociti B, T e NK e alterazioni nelle sottopopolazioni linfocitarie, e ad un aumentato numero di neutrofili circolanti. La linfopenia correla generalmente con peggior prognosi e rimane marcata nel gruppo dei/le pazienti a mortalità elevata²¹⁹. Nei/le pazienti COVID-19 sono presenti, inoltre, aumentati livelli di numerose citochine e della Proteina C Reattiva (PCR), soprattutto nella forma severa^{220,221}.

Infatti, alcuni/e pazienti sviluppano un quadro “iperinfiammatorio”, con conseguente produzione massiva di citochine, tra cui l’interleuchina (IL)-1, IL-6, IL-17, TNF α e alcune chemochine, quali CCL2 e CXCL8, generalmente correlato a peggiore prognosi²²². Si ipotizza che questo quadro possa presentarsi più frequentemente in pazienti che non eliminano efficacemente il virus a causa di un sistema immunitario compromesso, come nel/la paziente anziano/a, un’aumentata carica virale o specifici aplotipi HLA^{223,224}, sebbene sia possibile che ulteriori fattori possano favorire tale iperreattività in individui immunocompetenti.

La risposta anticorpale all’infezione da SARS-CoV-2 è oggetto di numerosi studi clinici volti a determinare i livelli di immunoglobuline (Ig) circolanti, la loro classe, cinetica, capacità neutralizzante e l’eventuale correlazione con il quadro clinico di COVID-19²²⁵. Tali studi forniranno importanti informazioni, ad esempio, sulla protezione da eventuale re-infezione da SARS-CoV-2, sull’utilizzo e significato dei test sierologici, e sulla capacità di risposta ad eventuali vaccini. E’ stato dimostrato, in uno studio condotto su un limitato numero di pazienti cinesi, che la risposta anticorpale IgG virus-specifica era significativamente inferiore nei/le pazienti asintomatici/che rispetto ai/le sintomatici/che sia in fase acuta che nella fase precoce di

²¹⁹ Zhou F, Yu T, Du R, et al. [Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study](#). Lancet. 2020; 395:1054-1062.

²²⁰ Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, et al. SARS- CoV- 2, the Virus that Causes COVID- 19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. [Cytometry A](#). 2020; 97: 340–343.

²²¹ Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. [Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China](#). Clin Infect Dis. 2020 Mar 12:ciaa248.

²²² Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. [COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression](#). Lancet. 2020; 395:1033-1034.

²²³ Shi Y, Wang Y, Shao C et al. COVID-19 Infection: The Perspectives on Immune Responses. *Cell Death Differ*. 2020; 27:1451-1454.

²²⁴ Maggi E, Canonica GW, Moretta L, COVID-19: Unanswered Questions on Immune Response and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 May 8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.001

²²⁵ Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:845-848.



convalescenza, cioè ad 8 settimane dopo la dimissione ospedaliera. Inoltre, in quest'ultima fase, i livelli degli anticorpi neutralizzanti erano diminuiti in modo più marcato nei/lle pazienti asintomatici/che rispetto ai/lle sintomatici/che e si era manifestata sieronegatività per IgG nel 40% circa dei/lle pazienti asintomatici/che e il 13% circa dei/lle sintomatici/che, indicando, in generale, una risposta anticorpale meno marcata e meno duratura nei/lle pazienti asintomatici/che²²⁶. Saranno necessari ulteriori studi che analizzino, in campioni più ampi, e con un follow-up più lungo, il contributo di numerose variabili inclusa la carica virale.

Pochi studi hanno analizzato le differenze, tra il sesso maschile e femminile, in ambito immunologico, di pazienti affetti/e da COVID-19. Uno di tali studi ha evidenziato, in una piccola serie di pazienti cinesi, un minor numero di globuli bianchi e di neutrofili, statisticamente significativo, nelle donne rispetto agli uomini²²⁷. Inoltre, in uno studio su 168 pazienti di Wuhan con malattia severa, è stato riscontrato un più alto rapporto tra numero di neutrofili e di linfociti (NLR) nell'uomo rispetto alla donna²²⁸. Un alto NLR sembra essere un biomarcatore di prognosi peggiore in pazienti critici/che affetti/e da COVID-19²²⁹. Per quanto riguarda la risposta anticorpale al virus, uno studio condotto su 331 pazienti cinesi ha dimostrato, nel caso di malattia da COVID-19 severa, che le pazienti di sesso femminile avevano sviluppato più alti livelli di anticorpi di tipo IgG anti-SARS-COV-2 rispetto ai maschi, a distanza di 2-4 settimane dall'esordio di malattia²³⁰.

Patologia COVID-19 in pazienti fragili e/o con comorbidità

Il SARS-COV-2 ha un impatto patogenetico ulteriore in categorie di pazienti fragili e/o con comorbidità preesistenti. In questa sezione l'attenzione è posta in particolare a 1) pazienti

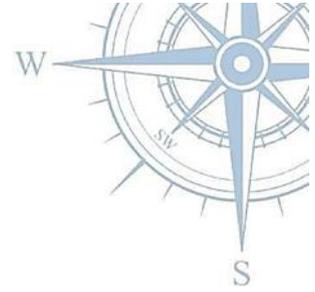
²²⁶ Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *Nat Med*. 2020;10.1038/s41591-020-0965-6. doi:10.1038/s41591-020-0965-6

²²⁷ Jin JM, Bai P, He W, et al. [Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality](#). *Front Public Health*. 2020; 8:152.

²²⁸ Meng Y, Wu P, Lu W et al. Sex-specific Clinical Characteristics and Prognosis of Coronavirus disease-19 Infection in Wuhan, China: A Retrospective Study of 168 Severe Patients. *PLoS Pathog*. 2020;16: e1008520.

²²⁹ Yan X, Li F, Wang X et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cross-sectional Study. *J Med Virol* 2020 May 26. doi: 10.1002/jmv.26061.

²³⁰ Zeng F, Dai C, Cai P, et al. A Comparison Study of SARS-CoV-2 IgG Antibody Between Male and Female COVID-19 Patients: A Possible Reason Underlying Different Outcome Between Sex. *J Med Virol*. 2020; 10.1002/jmv.25989. doi: 10.1002/jmv.25989.



sottoposti/e a terapie immunosoppressive o immunomodulanti per patologie autoimmuni o post-trapianto, 2) pazienti anziani/e e 3) pazienti con asma bronchiale.

Terapia con farmaci immuno-soppressori o immuno-modulanti

Tali farmaci costituiscono il trattamento elettivo o cardine di alcune patologie autoimmuni o del trapianto d'organo e di tessuto. Non ci sono a tutt'ora dati sufficienti per ipotizzare una maggiore incidenza di malattia, o di sviluppare quest'ultima in una forma più severa, in pazienti trattati con immunosoppressori o con farmaci biologici^{231,232,233,234}. Tali terapie potrebbero favorire l'infettività da SARS-CoV-2²³⁵, ma anche costituire un vantaggio in termini di sopravvivenza nei/lle pazienti in cui si sviluppa la fase "iper-immune" o tempesta citochinica. Infatti, alcune opzioni terapeutiche per il COVID-19, in corso di validazione, includono, se presente l'iper-infiammazione con tempesta citochinica, gli steroidi, alcuni inibitori specifici di citochine quali l'IL-1 o l'IL-6²³⁶, o inibitori della chinasi Janus (JAK). In linea di massima la terapia con immuno-soppressori classici o con farmaci biologici/immuno-modulanti, ad es. per malattie reumatologiche, dermatologiche o neurologiche, non viene modificata in modo preventivo, almeno fino alla comparsa di positività per COVID-19^{237,238,239}.

²³¹ [Monti S](#), [Balduzzi S](#), [Delvino P](#) et al. Clinical Course of COVID-19 in a Series of Patients With Chronic Arthritis Treated With Immunosuppressive Targeted Therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79: 667-668.

²³² [McInnes IB](#). [COVID-19 and rheumatology: first steps towards a different future?](#) *Ann Rheum Dis.* 2020;79:551-552.

²³³ [Favalli EG](#), [Ingegnoli F](#), [De Lucia O](#). COVID-19 Infection and Rheumatoid Arthritis: Faraway, So Close! *Autoimmun Rev* 2020;19: 102523.

²³⁴ [Pope JE](#). [What Does the COVID-19 Pandemic Mean for Rheumatology Patients?](#) *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2020; 30:1-4.

²³⁵ [Aslam S](#), [Mehra MR](#). COVID-19: Yet Another Coronavirus Challenge in Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39:408-409.

²³⁶ [Monti S](#), [Balduzzi S](#), [Delvino P](#) et al. Clinical Course of COVID-19 in a Series of Patients With Chronic Arthritis Treated With Immunosuppressive Targeted Therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79: 667-668.

²³⁷ [McInnes IB](#). [COVID-19 and rheumatology: first steps towards a different future?](#) *Ann Rheum Dis.* 2020;79:551-552.

²³⁸ [Pope JE](#). [What Does the COVID-19 Pandemic Mean for Rheumatology Patients?](#) *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2020; 30:1-4.



Per quanto riguarda i/le pazienti trapiantati/e d'organo^{240,241,242} non ci sono ancora dati chiari relativi all'incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 o alla gravità di malattia, né, per il numero di pazienti limitato, dati disaggregati per sesso. I dati preliminari non sembrano indicare al momento la terapia immunosoppressiva come fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2 o per una peggiore prognosi.

Invecchiamento

L'invecchiamento è associato ad una attivazione cronica dell'immunità innata con una infiammazione cronica di basso grado, e ad un declino dell'immunità adattativa. Tali modificazioni si verificano in misura maggiore e più precocemente nel sesso maschile^{243,244}. I/Le pazienti anziani/e, in cui la patologia COVID-19 ha spesso un decorso più severo, si ipotizza che possano eliminare più alte concentrazioni virali anche per un'inadeguata risposta immune e diminuita "clearance" virale. Un recente studio ha analizzato le caratteristiche cliniche, all'ingresso in ospedale, di 1000 pazienti cinesi affetti/e da COVID-19, stratificati per età (<60, 60-74, ≥75) e il loro decorso clinico. I/Le pazienti più anziani/e, oltre ad avere un più alto numero di comorbidità, infezioni secondarie e disturbi della coagulazione, mostravano un alterato assetto di parametri immunologici e di marcatori dell'infiammazione. Pazienti di età ≥60 anni avevano aumentati valori di proteina C reattiva (PCR), velocità di eritrosedimentazione (VES) e di procalcitonina rispetto ai pazienti più giovani. Inoltre, i/le pazienti più anziani/e mostravano aumentati livelli di IgA e IgG, un più elevato numero di neutrofili, maggiore linfopenia, con diminuiti livelli circolanti di linfociti

²³⁹ Berger JR, Brandstadter R, Bar-Or A. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e761. doi: 10.1212/NXI.0000000000000761.

²⁴⁰ [Aslam S](#), [Mehra MR](#). COVID-19: Yet Another Coronavirus Challenge in Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39:408-409.

²⁴¹ D'Antiga L. [Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic](#). *Liver Transpl*. 2020; 26: 832-834. doi: 10.1002/lt.25756.

²⁴² [Siddiqi HK](#), [Mehra MR](#). COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39:405-407.

²⁴³ Márquez EJ, Trowbridge J, Kuchel GA, Banchereau J, Ucar D. The lethal sex gap: COVID-19. *Immun Ageing*. 2020; 17:13. doi: 10.1186/s12979-020-00183-z.

²⁴⁴ Márquez EJ, Chung CH, Marches R, Rossi RJ, Nehar-Belaid D, Eroglu A, Mellert DJ, Kuchel GA, Banchereau J, Ucar D. Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nat Commun*. 2020; 11:751.



CD3+, CD4+ e CD8+, oltre che aumentati livelli di IL-6²⁴⁵. Ulteriori studi futuri sono necessari per dimostrare il ruolo delle alterazioni della risposta immune nell'anziano nel contribuire al maggior rischio di sviluppare forme gravi di COVID-19 in presenza o assenza di multimorbilità e di altre variabili.

Asma bronchiale

I/Le pazienti affetti/e da asma bronchiale presentano alterazioni della risposta immunitaria incluso un deficit della risposta antivirale e più bassi livelli di interferoni, con maggior suscettibilità alle infezioni virali. Per quanto riguarda il COVID-19, l'asma non sembra rappresentare un fattore di rischio^{246,247,248} in particolare, la prevalenza dell'asma in pazienti ricoverati/e in uno studio di Wuhan era molto inferiore (0.9%) rispetto alla popolazione generale (6.4%). Tuttavia, l'asma risultava tra le più frequenti comorbidità di giovani pazienti ricoverati/e per COVID-19²⁴⁹. Sono quindi necessari più approfonditi studi epidemiologici che analizzino, tra gli altri fattori, età e sesso. Inoltre, da alcuni studi preliminari, non è ancora chiaro se la terapia con corticosteroidi o con farmaci biologici, in pazienti con asma bronchiale, sia associata ad un diverso rischio di infezione o di gravità clinica.

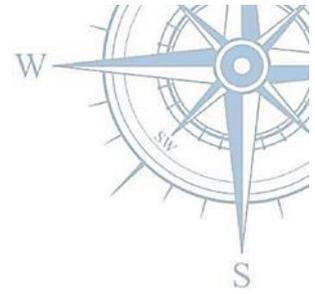
²⁴⁵ Zhao M, Wang M, Zhang J, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *Aging*. 2020; doi:10.18632/aging.103298.

²⁴⁶ Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan, China. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020 April 12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.

²⁴⁷ Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019- COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69:458-464

²⁴⁸ Akenroye AT, Wood R, Keet C. Asthma, Biologics, Corticosteroids, and COVID-19, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2020 May 6, S1081-1206(20)30317-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.001>.

²⁴⁹ Akenroye AT, Wood R, Keet C. Asthma, Biologics, Corticosteroids, and COVID-19, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2020 May 6, S1081-1206(20)30317-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.001>.

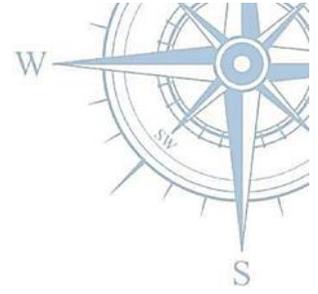


Quesiti aperti

- Qual è il ruolo dell'immunità innata e adattativa nella protezione dell'infezione da SARS-CoV-2?
- L'infezione da SARS-CoV-2 induce un'efficace risposta immunitaria? Tale risposta garantisce una protezione da re-infezioni a breve o a lunga durata?
- I vaccini, se e quando disponibili, saranno in grado di indurre una risposta immunitaria protettiva in pazienti anziani, immunodeficienti o immunosoppressi?

Messaggio in punti: Sintesi evidenze e prospettive

- Sono state osservate alcune differenze preliminari tra i sessi, in corso di patologia COVID-19, relative al numero di neutrofili e di linfociti e al loro rapporto (NLR) in associazione alla gravità clinica, ed è stata dimostrata un'aumentata risposta anticorpale IgG anti-SARS-CoV-2 in pazienti di sesso femminile.
- La risposta anticorpale all'infezione da SARS-CoV-2 sembra essere meno marcata nei pazienti asintomatici rispetto a quelli sintomatici.
- La terapia immunosoppressiva non sembra rappresentare con i dati attuali un fattore di rischio per una peggiore prognosi da COVID-19.
- Pazienti anziani/e con patologia COVID-19 hanno mostrato linfopenia, aumento di neutrofili, aumento di IL-6 e aumento di alcuni marcatori dell'infiammazione.
- L'asma non sembra rappresentare, con le conoscenze attuali, un fattore di rischio per la patologia COVID-19.
- Sarà importante, in prospettiva futura, effettuare studi epidemiologici che analizzino numerose variabili incluse sesso, genere, età e comorbidità sia in pazienti immunocompetenti che immunosoppressi/e. Tali analisi permetteranno di valutare in queste categorie di pazienti: a) la suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2; b) l'incidenza della "tempesta citochinica"; c) la risposta alla terapia e la sopravvivenza.



2.4. La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti neurologici



Obiettivo

Descrivere le comorbidità neurologiche nell'epidemia COVID-19 con attenzione alle differenze di genere. Per questo è stata effettuata una revisione della letteratura con strategia di ricerca avanzata su Pubmed e Scopus. Le parole chiave utilizzate sono state: “neurological complication” [Mesh] OR “Central Nervous system” [Mesh], “Gender” OR “sex”, “COVID-19”.

Evidenze

La pandemia di recente insorgenza causata da COVID-19 ha riaccessato l'attenzione sul possibile neurotropismo di questo virus ed il conseguente interessamento del Sistema Nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP). Il coinvolgimento neurologico nell'infezione SARS-CoV-2 sembra essere frequente e, quando avviene, influisce negativamente sulla prognosi. Due studi hanno ben analizzato la frequenza di sintomi neurologici nell'infezione da COVID-19. Nello studio retrospettivo su 214 pazienti nell'area di Wuhan ²⁵⁰, il 36.4% di essi ha riportato sintomi neurologici, prevalentemente interessanti il SNC (vertigini, cefalea, alterazioni della coscienza, malattie cerebrovascolari acute, atassia e crisi epilettiche). Tra i sintomi di interessamento del sistema nervoso periferico vi erano ipoaugesia e iposmia, dolori nevralgici e disturbi muscolari. Percentuali più elevate di interessamento neurologico (84%), con agitazione, confusione, segni del tratto corticospinale e sindrome dis-esecutiva (con difficoltà di attenzione, disorientamento o scarsa capacità di movimento), sono state evidenziate nello studio francese condotto su 58 pazienti con infezione da COVID e ARDS.²⁵¹ Tra i soggetti che avevano eseguito una RM encefalo, sono stati descritti enhancement leptomenigeale, ipoperfusione fronto-temporale bilaterale e lesioni ischemiche cerebrali con percentuali, rispettivamente del 62%, 100% e 23%.

In generale, le manifestazioni principali nei/le pazienti COVID-19 che hanno necessitato di ospedalizzazione riguardano la ricorrenza di eventi cerebro-vascolari, la cui evenienza è

250 L. Mao, M. Wang, S. Chen et al., "Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study," JAMA Neurol, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127, 2020.

251 J. Helms, S. Kremer, H. Merdji et al., "Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection," N Engl J Med, NEJMc2008597, 2020.



probabilmente associata ad una maggior gravità di malattia²⁵², alterazioni dello stato di coscienza ed alterazioni muscolari, documentate da un aumento dei livelli sierici di CPK. Altri/e pazienti possono presentare parestesie distali acrali e sintomi da encefalite. La maggior parte dei quadri di COVID-19 con interessamento neurologico sembra attribuibile alla tempesta citochinica, cioè alle difese immunitarie esageratamente attivate e fuori controllo, tali da provocare danni differenti. Una possibile via di accesso del virus al sistema nervoso centrale è rappresentata dalla mucosa olfattoria e la successiva neuroinvasione per via ematogena o assonale retrograda. Il danno delle vie olfattorie comporterebbe la diffusione del virus all'interno del sistema nervoso centrale e dei nuclei respiratori, giustificando anche la grave insufficienza respiratoria osservata in questi pazienti con compromissione del sistema nervoso.²⁵³

COVID-19 e disturbi del gusto e dell'olfatto

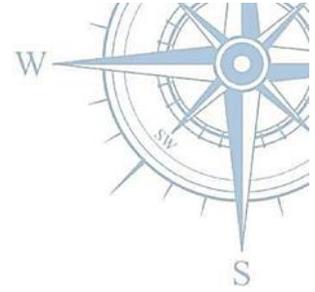
Nei/le pazienti europei/e i disturbi legati al gusto ed all'olfatto sono risultati essere molto più frequenti rispetto alla casistica cinese²⁵⁴, soprattutto negli individui con sintomatologia lieve o moderata, rappresentando a volte l'unico sintomo di malattia. Lo studio di Lechien JR et al²⁵⁵, condotto su 417 soggetti (263 donne) con una sintomatologia non severa, riporta che l'87% di essi ha presentato disturbi del gusto e/o dell'olfatto. L'anosmia sembra essere più frequente rispetto all'iposmia e spesso associata ad ageusia. Le donne sono risultate essere statisticamente più soggette a sviluppare anosmia o iposmia rispetto agli uomini. Questi disturbi di solito scompaiono dopo due settimane dall'assenza di altre concomitanti sintomatologie. Sebbene non sia ancora chiaro il meccanismo fisiopatologico tra infezione da SARS-Cov-2 e disturbi del gusto e

252 G. Aggarwal, G. Lippi, B. Michael Henry et al., "Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature," *Int J Stroke*, 20:1747493020921664. doi: 10.1177/1747493020921664, 2020.

253 Y. Li, W. Bai and T. Hashikawa, "The neuroinvasive potential of SARS- CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID- 19 patients," *J Med Virol*, doi: 10.1002/jmv.25728.

254 L. Mao, M. Wang, S. Chen et al., "Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study," *JAMA Neurol*, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127, 2020.

255 Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr 6:1-11



dell'olfatto, sappiamo che il recettore ACE2, molecola bersaglio per l'entrata del SARS-Cov-2 nelle cellule ospiti, è espresso in diverse regioni del SNC inclusi i neuroni olfattivi.²⁵⁶ La diversa frequenza rilevata tra popolazione cinese²⁵⁷ ed europea²⁵⁸ rispetto alla presenza di anosmia/ageusia potrebbe essere dovuta alle varianti polimorfiche identificate nel gene ACE2 che sono diverse nella popolazione cinese rispetto alla caucasica. A seconda della variante possono variare i livelli di proteina presente nel tessuto e quindi anche nei neuroni del bulbo olfattorio.²⁵⁹ La maggiore suscettibilità delle donne a sviluppare un disturbo del gusto o dell'olfatto potrebbe essere correlata alle differenti risposte al processo infiammatorio scatenato dall'infezione tra sesso maschile e femminile.²⁶⁰

Covid-19 e patologie muscolari

L'infezione da SARS-Cov-2 è stata associata a diverse patologie neuromuscolari quali la Sindrome di Guillain Barré (GBS), le miositi e la critical illness myopathy/neuropathy.²⁶¹

In letteratura sono molteplici gli articoli che descrivono l'associazione fra infezione da SARS-Cov-2 e GBS nelle sue diverse varianti: la neuropatia acuta demielinizzante (AIDP), la neuropatia assonale motoria (AMAN) e sensitivo-motoria (AMSAN), la Sindrome di Miller-Fisher, la polineurite craniale e la diplegia facciale.^{262,263,264,265,266} I meccanismi alla base dell'insorgenza

²⁵⁶ Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008 Aug;82(15):7264-75

²⁵⁷ L. Mao, M. Wang, S. Chen et al., "Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study," *JAMA Neurol*, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127, 2020.

²⁵⁸ Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Apr 6:1-11

²⁵⁹ Cao Y, Li L, Feng Z et al Comparative Genetic Analysis of the Novel Coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) Receptor ACE2 in Different Populations. *Cell Discov* 2020 Feb 24;6:11

²⁶⁰ Lefevre N, Corazza F, Valsamis J et al The Number of X Chromosomes Influences Inflammatory Cytokine Production Following Toll-Like Receptor Stimulation. *Front Immunol.* 2019 May 9;10:1052

²⁶¹ Guidon AC, Amato AA COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology.* 2020 Apr 13:10.

²⁶² Zhao H, Shen D, Zhou H et al Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):383-384.

²⁶³ Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B et al COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2020 Apr 15:S0035-3787(20)30522-1

²⁶⁴ Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Apr 17:NEJMc2009191



della GBS in corso di Covid-19 non sono stati ancora identificati con certezza. Il fatto che l'esame del liquor cerebrospinale sia spesso risultato negativo per SARS-Cov-2, fa ipotizzare che la patologia sia legata ad un meccanismo autoimmune di cross-reattività; tuttavia al momento attuale, non può essere escluso che il virus sia neurotropico e causi un danno diretto dei nervi periferici²⁶⁷.

L'infezione da SARS-Cov-2 può essere associata anche a compromissione muscolare. Mialgie e fatica sono stati riscontrati nel 44-70% dei pazienti ospedalizzati mentre l'iper-CPKemia in oltre il 33%. Purtroppo nei pazienti affetti non sono stati effettuati ulteriori approfondimenti diagnostici quali EMG o imaging muscolare. In corso di Covid-19 deve essere considerata anche l'insorgenza di ipostenia da disuso legata prevalentemente ad atrofia delle fibre muscolari di tipo II²⁶⁸.

Per quanto concerne la suscettibilità all'infezione ed il rischio di complicanze, i/le pazienti con miopatie metaboliche presentano un maggior rischio di rhabdmiolisi in corso di febbre ed infezioni.

I/Le pazienti affetti/e da malattia dei motoneuroni e da distrofie muscolari con cardiomiopatia ed insufficienza respiratoria hanno un rischio aumentato di sviluppare una forma severa di COVID-19 e di non recuperare il quadro clinico precedente all'infezione.

Per quanto concerne i rischi derivanti dall'assunzione di immunosoppressori/immunomodulanti nelle malattie neuromuscolari autoimmuni, si ritiene che i/le pazienti non infetti/e ne possano continuare l'assunzione; in caso di iniziale sviluppo dei sintomi da COVID-19 si può considerare la graduale sospensione o la loro sostituzione. Non vi è indicazione alla sospensione del prednisone. Alcune terapie non sembrano determinare un aumento della severità o del rischio per COVID-19; tra questi le immunoglobuline, gli inibitori del complemento (es. eculizumab), la plasmateresi, gli antagonisti degli FcRn. Da segnalare che nei/le pazienti con Myastenia Gravis è controindicato l'uso dei macrolidi, nella fattispecie, dell'azitromicina²⁶⁹.

²⁶⁵ Arnaud S, Budowski C, Ng Wing Tin S et al. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome. Clin Neurophysiol. 2020 May 11;131(7):1652-1654.

²⁶⁶ Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. J Clin Neurosci. 2020 May 14.

²⁶⁷ Guidon AC, Amato AA COVID-19 and neuromuscular disorders. Neurology. 2020 Apr 13:10.

²⁶⁸ Guidon AC, Amato AA COVID-19 and neuromuscular disorders. Neurology. 2020 Apr 13:10.

²⁶⁹ Guidon AC, Amato AA COVID-19 and neuromuscular disorders. Neurology. 2020 Apr 13:10.



Covid-19 e disturbi psicotici

I dati della letteratura sulle precedenti epidemie da coronavirus (SARS, MERS) riportano che in fase acuta sono comuni sintomi neuropsichiatrici quali deliri, stato confusionale e, in una piccola minoranza, episodi di mania, psicosi, e di allucinazioni visive e uditive. Questi sintomi tendono ad affievolirsi nella fase post-malattia per lasciar spazio ad ansia, depressione e disturbo post traumatico da stress.²⁷⁰ In relazione al COVID-19, sono ancora pochi gli studi preliminari. Un articolo pubblicato da un gruppo di ricercatori australiani, ha osservato che tra lo 0.9% e il 4% delle persone esposte al contagio da Covid-19 hanno sviluppato sintomi psicotici come allucinazioni visive o uditive.²⁷¹ Un altro studio osservazionale spagnolo, ha riportato che pazienti affetti/e da COVID-19, con nessun precedente psichiatrico, presentavano in fase acuta sintomi psicotici, tra i quali delirio. I sintomi psicotici erano caratterizzati da pensieri confusi e convinzioni deliranti. Tutti/e i/le pazienti con delirio acuto manifestavano anche allucinazioni. Non è stato possibile stabilire se i sintomi erano legati a fattori di alto stress in persone già predisposte o se erano correlati al trattamento da COVID-19.²⁷² Una recente analisi retrospettiva condotta in Cina ha però evidenziato che il 22% di pazienti deceduti/e per COVID-19 avevano presentato delirio contro l'1% dei soggetti guariti.²⁷³

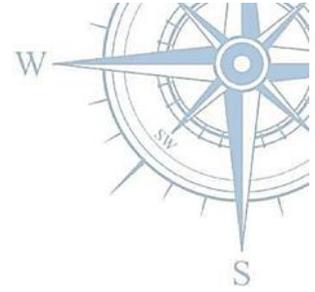
Gli studi disponibili sinora non ci permettono di arrivare a conclusioni significative per quanto riguarda una relazione di causa-effetto tra COVID-19 e psicosi; l'esperienza psicotica infatti può essere associata come conseguenza diretta agli effetti del contagio dal virus ma anche ai possibili

²⁷⁰ Rogers J.P, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic *Lancet Psychiatry* 2020 May 18; S2215-0366(20)30203-0

²⁷¹ Brown E, Gray R, Lo Monaco S, et al The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophrenia Research*. 2020 May 6;S0920-9964(20)30257-7

²⁷² Rentero D, Juanes A, Losada C.P, et al New-onset psychosis in COVID-19 pandemic: a case series in Madrid. *Psychiatry Research*, 2020 May 13;113097

²⁷³ Chen T, Wu D, Chen H et al Clinical Characteristics of 113 Deceased Patients With Coronavirus Disease 2019: Retrospective Study *BMJ* 2020 Mar 26;368:m1091.



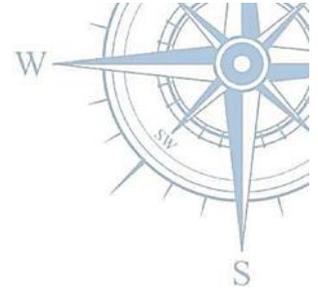
effetti collaterali di trattamenti utilizzati e/o allo stress psicosociale, quali isolamento o la quarantena.

Quesiti aperti

- Esistono delle differenze legate al genere nelle presentazioni neurologiche associate all'infezione da SARS-Cov-2?
- Vi sono patologie neurologiche che possono aggravare l'evoluzione di COVID-19 o viceversa risultare più protettive? In caso affermativo, vi sono differenze di genere?
-

Messaggio in punti: sintesi, evidenze e prospettive

- I dati epidemiologici dell'infezione COVID-19 evidenziano che l'età avanzata, il sesso maschile e le comorbidity preesistenti possono essere un fattore prognostico negativo nell'outcome clinico relativamente alla mortalità e/o allo scarso recupero dopo la dimissione ospedaliera
- Il coinvolgimento neurologico nell'infezione SARS-CoV-2 sembra essere frequente ed influire negativamente sulla prognosi
- In ambito neurologico tutti gli studi riportano dati di uomini e donne senza analizzare differenze di presentazione, di severità o di risposta ai trattamenti, di prognosi, tra i generi
- E' necessario portare avanti studi prospettici multicentrici che indaghino tutti questi punti con particolare attenzione agli impatti a lungo termine degli aspetti neurologici in ottica di genere



2.5. La patologia COVID-19, la comorbilità e il genere. Aspetti oncologici



Obiettivo

Valutare la relazione tra le malattie oncologiche e l'infezione COVID-19 in una prospettiva genere specifica.

Evidenze

Oncologia e Infezione COVID-19: l'epidemiologia

La necessità di ottenere in tempi rapidi informazioni utili a comprendere l'andamento della pandemia nella popolazione oncologica, il decorso clinico dei/le pazienti affetti/e da cancro e le cause di morte ha condotto molte riviste, anche prestigiose, a pubblicare studi di piccole dimensioni, nella maggioranza dei casi riguardanti casistiche cinesi, soprattutto ospedaliere. Alcuni studi sono affetti da bias e altri forniscono interpretazioni non corrette dei dati. La recente esperienza di 1524 pazienti a Wuhan riportata in *JAMA Oncology*²⁷⁴ ha osservato che a 12 pazienti (0.79%) è stata diagnosticata una polmonite da COVID-19 dopo essersi recati in ospedale, deducendo che il tasso di infezione COVID-19 nei/le pazienti con tumore era più alto dell'incidenza cumulativa riportata nello stesso periodo per la popolazione di Wuhan (0.79% vs 0.37%; OR 2.31, IC al 95% 1.89-3.02). Tuttavia, lo studio è retrospettivo e i dati delle due popolazioni potrebbero non essere confrontabili a causa della diversa composizione per fattori confondenti (ad esempio, età, sesso, fattori di comorbidità).

Uno studio molto citato è quello di Liang e altri²⁷⁵, la cui coorte comprendeva 1590 casi COVID-19 di cui 18 (1%) avevano una storia di cancro. Gli Autori affermano che tale incidenza “seems to be higher than the incidence of cancer in the overall Chinese population (285.83 [0.29%] per 100 000 people)”. Tuttavia, in realtà il dato riportato si riferisce alla prevalenza di casi con storia di tumore tra i casi COVID-19, e questo, insieme al fatto che la coorte è un mix di casi provenienti da 575 ospedali, potrebbe giustificare la discrepanza. Lo studio pertanto, avendo valutato una coorte di

²⁷⁴ Yu J, Ouyang W, Chua MLK, et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0980.

²⁷⁵ Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335–7.



pazienti COVID-19 e non una coorte di pazienti con tumore, non permette di capire se questi/e ultimi/e abbiano una più alta incidenza di COVID-19. Nello studio di Montopoli e altri²⁷⁶, i/le pazienti affetti/e da cancro con concomitante infezione COVID-19 presentano un rischio più elevato di complicanze rispetto ai/le pazienti senza malattia tumorale.

Sono molto scarse le informazioni sul rischio di eventi gravi o morte associati al genere nella popolazione oncologica COVID-19 positiva. Lee e altri²⁷⁷ hanno osservato che il rischio di morte nei/le pazienti oncologici/che COVID-19 sembra essere principalmente associato all'età avanzata, al sesso maschile e alla presenza di comorbidità, senza grosse differenze per tipo di terapia. Uno studio su 900 pazienti con un'ampia rappresentatività geografica²⁷⁸ ha confermato che il sesso maschile, l'età avanzata e la presenza di comorbidità sono associati alla mortalità a 30 giorni, individuando anche lo stato di fumatore, ECOG PS maggiore di 2, e la malattia neoplastica non in remissione.

Trarre conclusioni affidabili sulla associazione tra cancro e infezione COVID-19 sulla base dei dati pubblicati fino ad ora risulta molto difficile e rischioso, soprattutto se ci si vuole basare su tali dati per modificare il management dei/le pazienti oncologici/che COVID-19 positivi/e. Rimane il fatto che i/le pazienti oncologici/che, in particolare quelli/e in terapia anti-neoplastica sono maggiormente esposti/e al virus SARS-CoV-2 sia per i numerosi accessi ospedalieri e sia perchè immuno-compromessi/e.

²⁷⁶ Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n= 4532). *Annals of Oncology* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>

²⁷⁷ Lee LYW, Cazier JP, T Starkey, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31173-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9)

²⁷⁸ Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;S0140-6736(20)31187-9.



Oncologia e Infezione COVID-19: i comuni meccanismi d'azione e gli approcci terapeutici

Rispetto alla totalità dei/le pazienti oncologici/che, non sono molti i dati legati al genere se non alle patologie tumorali sesso specifiche; lo studio di Montopoli et al del 2020²⁷⁹ evidenzia che i pazienti con carcinoma prostatico sottoposti a ADT (terapia di deprivazione androgenica) sembrano essere parzialmente protetti dalle infezioni da SARS-CoV-2, in quanto una delle proteine utilizzate dal coronavirus per infettare le cellule è l'enzima TMPRSS2, regolata dall'ormone maschile testosterone. Oggi la terapia farmacologica per il tumore alla prostata vede da un lato la riduzione dei livelli di testosterone plasmatico e dall'altro proprio l'inibizione dell'attività dell'enzima TMPRSS2 nelle cellule con farmaci chiamati appunto 'inibitori'. Alla luce delle evidenze che questa terapia è in grado di fermare lo sviluppo del tumore alla prostata, potrebbe rivelarsi efficace anche contro l'infezione da SARS-CoV-2. Dato che il testosterone ne stimola l'attività, l'enzima è più abbondante negli uomini che nelle donne. Questo potrebbe spiegare come mai il tasso di letalità tra gli uomini è doppio rispetto a quello che si misura tra le donne.

È stato inoltre visto che l'estrogeno può regolare l'espressione di ACE2, diminuendone i livelli di mRNA.²⁸⁰ L'ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina 2) è il recettore funzionale SARS-CoV-2 di ingresso espresso principalmente nelle cellule umane epiteliali alveolari di tipo II, nonché nel cuore, nei reni, nei vasi sanguigni e nell'intestino, e questo spiega la disfunzione multiorgano spesso osservata nei pazienti. Questa diminuzione dell'espressione di ACE2 basata sull'estrogeno è particolarmente rilevante poiché l'efficienza dell'uso di ACE2 da parte di SARS-CoV-2 ha dimostrato di essere un importante determinante della replicazione virale e della gravità della malattia.²⁸¹ Ci vorranno altri studi per corroborare questi risultati⁷ ed elucidare il meccanismo attraverso cui gli ormoni sessuali regolano l'infettività di SARS-CoV-2, essendo questo molto

²⁷⁹ Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n= 4532). *Annals of Oncology* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>

²⁸⁰ Stelzig KE, Canepa-Escaro F, Schiliro M, et al. Estrogen regulates the expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in differentiated airway epithelial cells *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020 May 20

²⁸¹ Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor *Cell* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.



importante anche nel contesto della terapia antiestrogenica mirata nel trattamento per i tumori mammari.

Infine, è stato osservato che l'ACE2, è espresso in modo aberrante in molti tumori.²⁸² Alcuni farmaci oncologici, in particolare quelli che influenzano la trasduzione del segnale, la sintesi di macromolecole e/o percorsi bioenergetici, quelli che interferiscono con la risposta immunitaria dell'ospite, sono stati considerati quali terapie sperimentali anti COVID-19.²⁸³

Bersanelli riporta che l'ipotesi di una sinergia tra meccanismi ICI e la patogenesi COVID-19 nel contribuire ad una iperattivazione immunitaria, non possa essere esclusa pertanto l'immunoterapia con ICI (nivolumab, pembrolizumab) potrebbe avere affetti negativi sia per l'iperattivazione del sistema immunitario che per una sovrapposizione di tossicità. Dall'altra parte farmaci come il Tocilizumab (anticorpo monoclonale per il trattamento dell'artrite reumatoide), impiegati per trattare COVID, si sono rivelati efficaci anche nel migliorare la tossicità immuno-correlata da agenti anti-PD-1 in pazienti con tumore.^{284 285}

Oncologia e Infezione COVID-19: la gestione della fragilità e i potenziali effetti sugli esiti clinici

L'organizzazione sanitaria resasi necessaria negli ospedali per far fronte all'epidemia, ha determinato scelte organizzative che, pur volendo preservare il diritto alla diagnosi e alla cura, hanno rallentato talora i tempi dei trattamenti diagnostici e terapeutici anche per i/le pazienti oncologici/che. Una scelta condivisa e personalizzata tra paziente e struttura si è resa necessaria sulla base dei molteplici fattori che definiscono il rapporto rischio-beneficio di ogni procedura. Ancora più complicata la scelta terapeutica per il/la paziente oncologico/a con infezione. La

²⁸² Peiwei Chai, Jie Yu, Shengfang Ge, et al. Genetic alteration, RNA, and DNA methylation profiling of coronavirus disease 2019 (COVID-19) receptor ACE2 in malignancies: a pan-cancer analysis, *Journal of Hematology & Oncology* 2020,13:43.

²⁸³ Ciliberto G, Mancini R, and Paggi MG, Drug repurposing against COVID 19: focus on anticancer agents", *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* (2020) 39:86

²⁸⁴ Ciliberto G, Mancini R, and Paggi MG, Drug repurposing against COVID 19: focus on anticancer agents", *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* (2020) 39:86.

²⁸⁵ Bersanelli M, "Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors", *Commentary, Immunotherapy* (2020) 12(5), 269–273



pandemia COVID-19 ha inoltre impattato in modo importante anche sulla partecipazione dei/le pazienti alle sperimentazioni e alla gestione degli studi.²⁸⁶ Per quanto riguarda l'impatto di COVID-19 nei/le pazienti con cancro sul ritardo diagnostico, da una revisione della letteratura, emerge solo uno studio relativo ai dati provenienti dal Cancer Registry dei Paesi Bassi nel periodo 24 febbraio-12 aprile 2020.²⁸⁷ Tali dati hanno evidenziato una importante riduzione delle diagnosi di cancro rispetto al periodo pre-epidemia COVID-19: 26% in meno per tutte le forme tumorali, esclusi i tumori cutanei (per i quali la riduzione è stata ben maggiore).¹⁴ In Italia non abbiamo ancora a disposizione dati: AIRTUM potrà fornirli nei prossimi mesi. Se comunque vengono traslate all'Italia le percentuali registrate nei Paesi Bassi, potranno essere attesi, in base al numero di nuove diagnosi di tumori maligni poste in Italia nel 2019, circa 16.000- 20.000 nuovi cancri (esclusi i tumori cutanei non melanomi) in meno diagnosticati nei mesi di marzo-aprile 2020 a causa della pandemia COVID-19.

I trattamenti radioterapici e quelli sistemici sono stati assicurati nell'ambito di una maggiore cautela, talora rimandati in presenza anche di minimi segni clinici sospetti per contagio ma spesso sono stati i/le pazienti a rimandare per timore di recarsi presso strutture sanitarie a rischio di contagio.

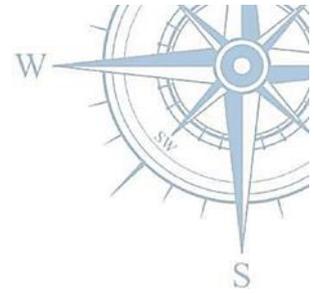
Per assicurare comunque la somministrazione delle terapie antitumorali farmacologiche e per ridurre al contempo il rischio di infezione da SARS-CoV-2 nei/le pazienti oncologici/che limitando l'affluenza negli ambulatori specialistici sono state fatte alcune scelte: farmaci orali recapitati a domicilio del/la paziente; visite di follow-up sostituite da colloqui telefonici oncologo-paziente con visione degli esami strumentali già eseguiti; estensione della validità dei piani terapeutici di medicinali soggetti a monitoraggio AIFA. Il tutto seguendo indicazioni istituzionali e di società scientifiche con rimodulazione delle Linee guida intersocietarie come, ad esempio, per la gestione delle donne con carcinoma mammario^{288 289}.

²⁸⁶ Doyle C, "Cancer vs COVID-19: Clinical Trial Research During the Pandemic A Conversation With Charles D. Blanke, MD; Walter J. Curran, Jr, MD, FACR, FASCO; and Peter J. O'Dwyer, MD" – ASCO post 13/05/2020

²⁸⁷ Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol* 2020; published online April 30, 2020; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30265-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30265-5).

²⁸⁸ https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313_COVID-19_indicazioni_AIOM-CIPOMO-COMU.pdf

²⁸⁹ <https://www.aiom.it/la-gestione-delle-pazienti-con-carcinoma-mammario-durante-la-pandemia-covid-19/>



Quesiti aperti

- Ottenere dati dettagliati e imparziali sulla suscettibilità al SARS-CoV-2 della popolazione oncologica in generale e per caratteristiche demografiche (sesso ed età) o per tipo di patologia.
- Studiare le caratteristiche cliniche dei/le pazienti oncologici/che COVID-19 e capire come evolve la malattia, soprattutto le lesioni polmonari e l'infiammazione sistemica, per poter avere dei dati solidi su cui sviluppare precise raccomandazioni per il trattamento.
- Approfondire i meccanismi di alcuni farmaci antineoplastici e la patogenesi del COVID-19 per individuare possibili sinergie che potrebbero indirizzare la ricerca clinica di nuovi approcci terapeutici anti COVID-19 anche in considerazione del genere.
- Il reale impatto dell'epidemia da COVID-19 nei/le pazienti con cancro sul ritardo diagnostico e terapeutico in Italia è ancora sconosciuto. AIRTUM nel prossimo futuro potrebbe evidenziare le conseguenze in termini di incidenza e mortalità.

Messaggio in punti: Sintesi evidenze e prospettive

- La dimensione dell'impatto epidemiologico (incidenza, prognosi e mortalità) dell'infezione COVID-19 sulla popolazione oncologica in generale, per patologia, per classi di età e genere e altre caratteristiche dei/le pazienti e della malattia si basa su studi a basso livello di evidenza.
- Alcune evidenze di sinergia tra meccanismi di alcuni farmaci antineoplastici, e patogenesi del COVID-19 che potrebbero indirizzare la ricerca clinica di nuovi approcci terapeutici anti COVID-19 anche in considerazione del genere.
- Alcune evidenze in ambito europeo sul ritardo diagnostico e terapeutico in oncologia a seguito delle scelte organizzative sanitarie rese necessaria negli ospedali per far fronte all'epidemia.



Conclusioni

Il presente documento, redatto dai referenti del tavolo IRCCS Medicina di Genere- COVID-19 coordinato dal Ministero della salute, tratta di tematiche proprie della medicina di genere, che si occupa dello studio delle differenze tra uomini e donne in termini sanitari, riconducibili non solo a differenze biologiche e riproduttive, ma anche a fattori ambientali, sociali, culturali e relazionali. L'approccio genere-specifico alla medicina permette di promuovere l'appropriatezza delle cure, attraverso percorsi diagnostico-terapeutici personalizzati. Il documento ha lo scopo di aggregare le evidenze scientifiche disponibili sulla correlazione tra l'infezione da SARS-CoV-2 e il genere.

Tale obiettivo si è reso necessario poiché il genere si è rivelato un aspetto centrale nell'ambito dell'epidemia che si è diffusa in scala globale, determinando differenze nella prevalenza, nella severità e nella mortalità della patologia. Contemporaneamente, è stato necessario riportare soltanto i dati supportati da idonee evidenze scientifiche, visto che la diffusione dell'epidemia si è accompagnata alla ricerca e successiva proliferazione di letteratura, anche dedicata alla componente del genere, la cui fondatezza e rigore scientifico non sono risultati sempre affidabili.

La redazione del documento si inserisce nell'ambito di un percorso più ampio, promosso dalla Direzione Generale della Ricerca e Innovazione in Sanità, volto al potenziamento degli IRCCS in ottica di Rete, volendo sviluppare una collaborazione dinamica e sinergica, attraverso il confronto e la collaborazione scientifica su tematiche attuali e condivise, al fine di creare un sistema coeso e consolidato composto da 51 centri di eccellenza disseminati nel territorio nazionale.

I dati epidemiologici, aggiornati al 6 giugno 2020, riportano circa 7 milioni di casi nel mondo con quasi 400.000 decessi. L'Italia è uno dei paesi europei più colpiti, particolarmente nelle regioni del Nord, con oltre 33.000 decessi (dati aggiornati al 28 maggio) la maggior parte dei quali di sesso maschile, con un'età media di 80 anni e affetti da patologie preesistenti. Globalmente, le donne, rispetto agli uomini, presentano meno complicanze e hanno una minore mortalità, come testimoniato dal dato della mortalità degli uomini con meno di 65 anni che è doppia rispetto alle donne della medesima fascia di età, anche in assenza di complicanze. Tali differenze possono essere

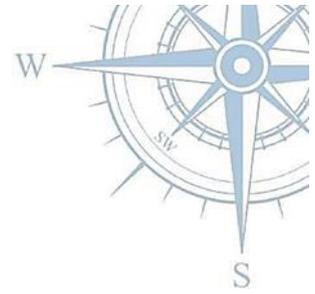


spiegate dal fatto che, dal punto di vista biologico, il virus entra all'interno della cellula mediante il legame della proteina Spike con la proteina ACE2 e il successivo utilizzo di una proteasi della cellula ospite, TMPRSS2. I livelli di entrambe le proteine, ACE2 e TMPRSS2, sono più elevati nel sesso maschile, dal momento che la loro espressione è modificata dagli ormoni sessuali. Inoltre, il sesso è un determinante della risposta immunitaria in generale: gli individui di sesso maschile mostrano maggiore prevalenza e gravità di infezioni batteriche, virali e parassitarie rispetto al genere femminile. Le donne presentano inoltre una maggiore risposta alle vaccinazioni, ma anche a un incremento del rischio di reazioni avverse. Tale aspetto dovrebbe essere tenuto in considerazione nell'ambito delle sperimentazioni degli oltre 100 vaccini per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2. Al momento non sono disponibili evidenze scientifiche sul ruolo della differenza di genere nell'efficacia e nella sicurezza di tali vaccini.

Nel caso di malattia da SARS-CoV-2 severa, le persone di sesso femminile sviluppano più alti livelli di anticorpi di tipo IgG rispetto ai maschi e questi ultimi presentano un più alto rapporto tra numero di neutrofili e di linfociti, indicativo di una prognosi peggiore. Il virus è anche in grado di interferire con il sistema immunitario, determinando una riduzione dei linfociti, che correla con la prognosi, e un aumento dei neutrofili. Le forme severe presentano un quadro iper-infiammatorio, con produzione di numerose citochine, processo noto come tempesta citochinica. Tale quadro si presenta maggiormente in pazienti che non sono in grado di eliminare efficacemente il virus.

I farmaci che sono ad oggi impiegati nella terapia della SARS-CoV-2 sono di due tipi: farmaci antiretrovirali per prevenire la progressione verso forme gravi di infezione e farmaci per contenere lo stato infiammatorio e rallentare quindi il danno polmonare, indicati negli stati più avanzati di malattia. Ad oggi, non sono disponibili studi di confronto su efficacia e incidenza degli effetti avversi dei farmaci in base al sesso; tuttavia, dovrebbe essere tenuto in considerazione che le donne, seppur tendano a sviluppare una patologia più lieve, sono esposte ad un rischio maggiore di sviluppare eventi avversi alle terapie antivirali.

Nell'ambito del genere, il presente documento pone, inoltre, l'attenzione su due categorie particolari di pazienti: i/le bambini/e e gli/le operatori/operatrici sanitari/e. Per quanto riguarda l'età pediatrica, è noto che la malattia da SARS-COV2 è meno frequente e meno aggressiva, sebbene siano stati descritti dei casi di malattia di Kawasaki secondaria all'infezione. In Italia solo l'1% dei



casi positivi è in età pediatrica e non è stato registrato nessun decesso in soggetti di età inferiore a 29 anni. Qualora presente, la patologia decorre asintomatica o determina una polmonite lieve. Sono possibili casi di trasmissione verticale, registrata attualmente solo nei neonati maschi e nati con parto cesareo. Gli/Le operatori/operatrici sanitari/e sono risultati/e la classe lavorativa più colpita e costituiscono l'11,5% dei/le pazienti (dati di maggio 2020) il 69% di questi è di sesso femminile. Tale diffusione dell'infezione in questa categoria ha ulteriormente messo in difficoltà il sistema sanitario, che già si trovava a contrastare una rilevante emergenza sanitaria, aumentando ulteriormente il carico di lavoro sui/le restanti operatori/operatrici, con ripercussioni molteplici tra cui burn out, ansia, stress, disturbi del sonno, anche peggiorati dalla talvolta necessaria separazione dalle famiglie, al fine di impedire la trasmissione del contagio.

Molteplici fattori sono stati associati sia all'aumentato rischio di contrarre l'infezione ma anche e soprattutto ad una aumentata severità e mortalità, sebbene i dati non siano sempre divisi per sesso e non sia stato chiaramente dimostrato che le comorbidità peggiorino l'outcome anche nei soggetti giovani. Le evidenze disponibili dimostrano come una precedente diagnosi di patologia cardiovascolare aumenti significativamente la mortalità (10% vs 0.9%); l'ipertensione arteriosa e la cardiopatia ischemica, molto frequenti in Italia, potrebbero aver contribuito alla maggiore gravità e peggiore outcome dei pazienti più anziani. I dati italiani confermano che l'incidenza di cardiopatia ischemica era maggiore nei soggetti di sesso maschile. Coerentemente, l'elevazione della troponina nelle prime 24 ore dal ricovero si è dimostrata un fattore prognostico sfavorevole. Parallelamente, è stato dimostrato anche un ruolo dell'infezione da SARS-CoV-2 nel determinare un danno miocardico, secondario all'insufficienza respiratoria e alla diretta localizzazione del virus a livello cardiaco, resa possibile dall'espressione di ACE2 a livello miocardico. Inoltre, la tempesta citochinica, tipica delle infezioni severe, può aumentare il rischio trombotico e quindi di ischemia miocardica. Anche altri fattori, quali il diabete mellito, le dislipidemie, l'obesità, la disfunzione del sistema nervoso autonomo e l'insufficienza renale cronica sono stati associati a peggioramento della prognosi nei/le pazienti affetti/e ma non ad un aumentato rischio di infezione. Nell'ambito di altre patologie endocrine, i dati disponibili evidenziano un aumentato rischio infettivo nei/le pazienti affetti/e da sindrome di Cushing, un aumento del rischio di crisi surrenaliche acute nei/le pazienti



con malattia di Addison e un rischio aumentato di crisi tireotossica nei/le pazienti affetti/e da morbo di Basedow.

Dal punto di vista respiratorio, vi è un aumento di 4 volte del rischio di sviluppare una infezione severa in caso di sottostante BPCO, mentre l'asma non sembra essere un chiaro fattore di rischio.

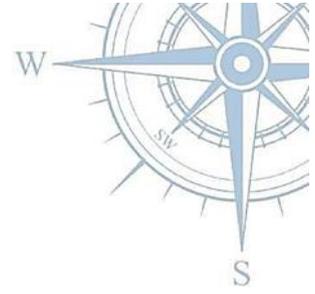
Una categoria di pazienti altamente a rischio sono i/le pazienti affetti/e da neoplasia, che presentano un'alta prevalenza, morbilità e mortalità da COVID-19. Tale rischio sembra essere principalmente associato all'età avanzata, al sesso maschile e alla presenza di comorbidità. Non sembrerebbero, invece, rilevanti le terapie antineoplastiche, con l'eccezione dell'immunoterapia, che potrebbe forse contribuire alla iper-attivazione immunitaria, tipica delle fasi avanzate dell'infezione. In ambito oncologico, è purtroppo rilevante il ritardo diagnostico e terapeutico associato alla riorganizzazione del sistema sanitario per far fronte all'epidemia.

I/Le pazienti affetti/e da patologie neurologiche, in particolare malattie neuromuscolari, hanno un rischio aumentato di sviluppare una forma severa di COVID-19 e di non recuperare il quadro clinico precedente all'infezione. Inoltre, l'infezione stessa può causare disturbi neurologici, che quando presenti peggiorano la prognosi. Le principali conseguenze sono l'anosmia, spesso associata ad ageusia, maggiormente presente nelle donne, ma anche patologie neuromuscolari quali la Sindrome di Guillain Barrè, le miositi e varie neuropatie. I/Le pazienti fragili, quali le persone affette da demenza o patologie psichiatriche, sono a maggior rischio di sviluppare l'infezione e presentano una mortalità più elevata. Inoltre, in fase acuta sono comuni sintomi neuropsichiatrici quali deliri, stato confusionale e, in una piccola minoranza di casi, episodi di mania, psicosi, e di allucinazioni visive e uditive. Diversamente da quanto atteso, i/le pazienti immunodepressi/e non sembrerebbero a rischio aumentato ma possono sviluppare un quadro clinico più grave. Al contrario, i/le pazienti sottoposti/e a terapia immunodepressiva non sembrano presentare una malattia più aggressiva, forse per l'azione di riduzione della produzione citochinica.

In conclusione, il documento riassume le principali evidenze disponibili sul rapporto tra genere e infezione da COVID-19. I messaggi chiave di questo documento iniziale vogliono rappresentare uno stimolo ad approfondire le specificità di genere dell'infezione da SARS-CoV-2 in ambito biomedico. Sono in corso numerosi progetti di studio, da cui si attendono risposte più chiare



ed estensive, che potrebbero essere oggetto dell'eventuale aggiornamento del presente documento, con la speranza che dalla maggior comprensione della patologia COVID-19 possa derivare una organizzazione socio-sanitaria sempre più capace di rispondere alle esigenze della collettività.



Legenda dei contributi

Il documento è stato curato da:

Maria Novella Luciani, *Ministero della salute, Direzione Ricerca e Innovazione in Sanità*

Chiara Mannelli, *Istituto di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo (TO)*

La patologia COVID-19 correlata con il genere. Epidemiologia

Estensori/estenditrici:

Serenella Castelvechio, *IRCCS Gruppo San Donato, San Donato Milanese (MI)*

Annamaria Cattaneo, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*

Laura Adelaide Dalla Vecchia, *IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia*

Maria Benedetta Donati, IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS), coordinatrice del gruppo

Milena Fini, *IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*

Rosalba Miceli, *IRCCS Istituto dei Tumori, Milano*

Paola Mosconi, *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*

Maria Cristina Parravano, *IRCCS Fondazione Bietti, Roma*

La patologia COVID-19 correlata con il genere. Basi biologiche

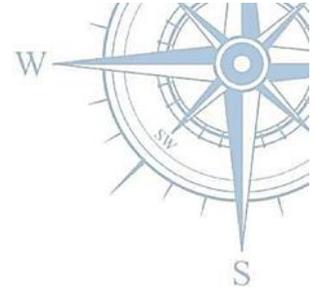
Estensori/estenditrici:

Giovanna Borsellino, *IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma*

Susanna Chiocca, *IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano*

Cinthia Farina, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, coordinatrice del gruppo

Rossella E. Nappi, *IRCCS Fondazione San Matteo, Pavia*



La patologia COVID-19 correlata con il genere. Approccio terapeutico e risposta ai farmaci

Estensori/estenditrici:

Annamaria Cattaneo, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, coordinatrice del gruppo

Antonio Cherubini, *IRCCS INRCA, Ancona*

Paola Cudia, *IRCCS Ospedale San Camillo srl, Venezia*

Maria Benedetta Donati, *IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)*

Milena Fini, *IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna*

Elvira Grandone, *IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia*

Giuseppina Liuzzi, *Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani"-IRCCS, Roma*

Alessandra Maestro, *IRCCS materno infantile Burlo Garofolo di Trieste*

Paola Mosconi, *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*

Federica Provini, *IRCCS Istituto delle Scienze neurologiche di Bologna*

Benedetta Riboldi, *IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia, Reggio Emilia*

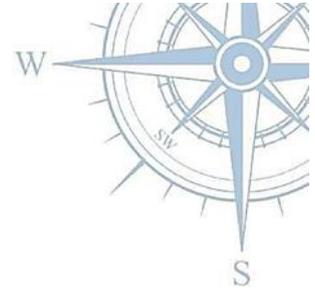
Si ringraziano:

Giulio Formoso, *IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia, Reggio Emilia*

La patologia COVID-19 correlata con il genere. Prevenzione farmacologica primaria

Estensori/estenditrici:

Giuseppe Toffoli, *Centro di Riferimento Oncologico IRCCS (CRO), Aviano (PN)*



Si ringraziano:

Michela Guardascione, *Centro di Riferimento Oncologico IRCCS (CRO), Aviano (PN)*

Lucia Scarabel, *Centro di Riferimento Oncologico IRCCS (CRO), Aviano, (PN)*

La patologia COVID-19 correlata con il genere. Prognosi

Estensori/estenditrici:

Annamaria Cattaneo, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, coordinatrice del gruppo

Paola Mosconi, *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*

Federica Provini, *IRCCS Istituto della Scienze neurologiche di Bologna*

La patologia COVID-19 correlata con il genere. II/La paziente pediatrico/a

Estensori/estenditrici:

Alessandra Maestro, IRCCS materno infantile Burlo Garofolo di Trieste

La patologia COVID-19 correlata con il genere. Gli operatori e le operatrici sanitari/e

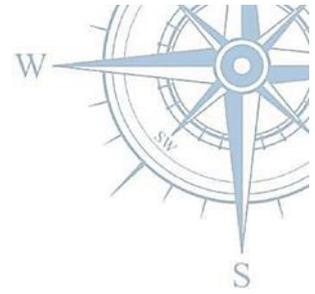
Estensori/estenditrici:

Marta, Allena, *IRCCS Fondazione Mondino, Pavia*

Marialuisa Appetecchia, IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma, coordinatrice del gruppo

Stefania, Bargagna, *IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone (PI)*

Annamaria, Cattaneo, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*



Si ringraziano:

Lucia, Avigo, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*

Marta, Bianchini, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Silvia Carpi, *IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone (PI)*

Alfonsina Chiefari, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma,*

Laura Iacorossi, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Rosa Lauretta, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Anna Marchetti, *Università Campus Biomedico di Roma*

Marilda Mormando, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Giulia Puliani, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Giovanni Battista Tura, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*

Orazio, Zanetti, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*

La patologia COVID-19, genere e comorbidità. Aspetti cardiovascolari

Estensori/estenditrici:

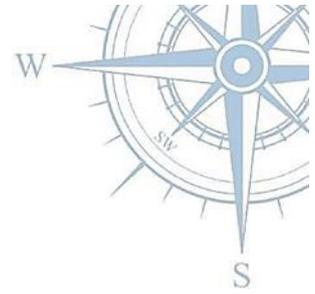
Serenella Castelvechio, *IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)*

Laura Adelaide Dalla Vecchia, *IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia*

Laura Folini, *IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)*

Elvira Grandone, *IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia*

Cecilia Invitti, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, coordinatrice del gruppo



Daniela Trabattoni, *IRCCS Centro Cardiologico Monzino, Milano*

La patologia COVID-19, genere e comorbidità. Aspetti endocrino-metabolici

Estensori/estenditrici:

Marialuisa Appetecchia, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Laura Folini, *IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni (MI)*

Cecilia Invitti, *IRCCS Capitanio, Istituto Auxologico Italiano, Milano*

Rossella E. Nappi, IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia, coordinatrice del gruppo

Si ringraziano:

Marta Bianchini, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Maria Cecilia Cercato, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Alfonsina Chiefari, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Moreno Curti, *IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia*

Laura Iacorossi, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Rosa Lauretta, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Marilda Mormando, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Claudia Omes, *IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia*

Manuela Piccinino, *IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia*

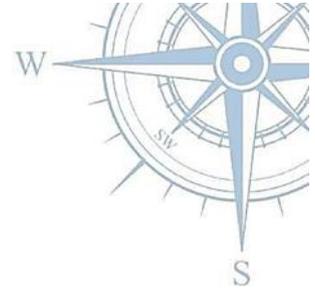
Giulia Puliani, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Claudia Rona, *IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti immunologici

Estensori/estenditrici:

Giovanna Borsellino, *IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma*



Antonio Cherubini, *IRCCS INRCA, Ancona*

Monica Napolitano, *Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)-IRCCS, Roma, coordinatrice del gruppo*

La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti neurologici

Estensori/estenditrici:

Marta Allena, *IRCCS Fondazione Mondino, Pavia*

Annamaria Cattaneo, *IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia*

Paola Cudia, *IRCCS Ospedale San Camillo srl, Venezia*

Barbara Garavaglia, *Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C.Besta" Milano, coordinatrice del gruppo*

La patologia COVID-19, la comorbidità e il genere. Aspetti oncologici

Estensori/estenditrici:

Marialuisa Appetecchia, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Susanna Chiocca, *IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano*

Stefania Gori, *IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)*

Rosalba Miceli, *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano*

Oriana Nanni, *Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST-IRCCS, Meldola (FC), coordinatrice del gruppo*

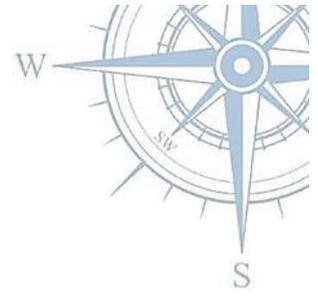
Si ringraziano:

Laura Iacorossi, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Marta Bianchini, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Alfonsina Chiefari, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Rosa Lauretta, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*



Manuela Monti, *Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST-IRCCS, Meldola (FC)*

Marilda Mormando, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*

Giulia Puliani, *IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri IFO, Roma*



Ministero della Salute
DIREZIONE GENERALE DELLA RICERCA
E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ