

Indicazioni generali per l'assistenza e l'organizzazione

Diagnosi di COVID-19: dal sospetto alla conferma

Elisa Paganini¹, Stefano Celotto², Lorenza Busco³, Alberto Magni³, Pierangelo Lora Aprile³

¹ SIMG Varese, MMG ATS Città Metropolitana di Milano; ² SIMG Udine; ³ Giunta esecutiva nazionale SIMG

Il riconoscimento precoce dei pazienti con sospetta infezione da SARS-CoV-2 e una diagnosi rapida di COVID-19 sono fondamentali per prevenire la trasmissione ad altre persone e iniziare un trattamento e un supporto tempestivi. L'identificazione precoce consente al medico di medicina generale (MMG) di procedere alla segnalazione al Servizio di Igiene e di Sanità Pubblica, all'isolamento del paziente, alla valutazione e monitoraggio delle sue condizioni di salute, alla pianificazione della presa in carico e all'impostazione di una eventuale terapia precoce.

È importante che i MMG, in assenza di adeguati dispositivi di protezione individuale e di sanificazione degli ambienti, limitino il più possibile l'accesso in ambulatorio dei soggetti con sospetto COVID-19, gestendoli diversamente da remoto tramite telefono o videoconsulto.

Periodo di incubazione

Si ritiene che il periodo di incubazione sia di 2-14 giorni, ma nella maggior parte dei casi i sintomi si evidenziano 4-5 giorni dopo l'esposizione^{1,2}. In uno studio di 1099 pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 la mediana di incubazione è risultata di 4 giorni³ e analizzando 181 report di dati cinesi si

evidenzia come il 2,5% degli individui risultasse infetto dopo 2,2 giorni dall'esposizione e il 97,5% dei casi fosse infetto dopo 11,5 giorni⁴.

Gravità

La sintomatologia dei pazienti con COVID-19 varia da lieve a critica, ma fortunatamente la maggior parte dei casi ha una buona prognosi e sintomi lievi^{3,5}. Nel dettaglio, in un *report* cinese che include circa 44500 casi di persone con infezione confermata, l'81% aveva sintomatologia lieve (senza evidenza di polmonite o con interessamento polmonare lieve)⁶, il 14% manifestazioni severe (dispnea, ipossiemia o coinvolgimento polmonare di più del 50% del parenchima), il 5% con prognosi critica *quod vitam* (insufficienza respiratoria grave, shock, MOF).

La percentuale di pazienti con sintomatologia critica o malattia fatale è maggiore tra gli ospedalizzati (con mortalità fino all'88% tra i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, in uno studio condotto nell'area di New York su 2634 pazienti). La maggior parte dei casi fatali si presenta in pazienti anziani e/o con comorbidità⁷.

In Italia, il 12% di tutti i casi COVID-19 e il 16% dei pazienti ricoverati sono afferiti alla

terapia intensiva, con un tasso di letalità pari al 7,2% (dati di metà marzo 2020)^{8,9}.

Fattori di rischio

Casi gravi di COVID-19 possono presentarsi in pazienti di ogni età e condizione clinica, ma più frequentemente si ritrovano in soggetti di età avanzata e/o con patologie concomitanti^{7,10,11}:

- malattie cardiovascolari;
- diabete mellito;
- ipertensione arteriosa;
- pneumopatie croniche;
- neoplasie maligne (in particolare ematologiche, polmonari e patologie metastatiche);
- insufficienza renale cronica;
- obesità.

In uno studio italiano su 355 decessi per COVID-19 il numero medio di comorbidità per paziente è 2,7; solamente 3 persone non presentavano patologie in anamnesi¹² e tra i soggetti con età avanzata le manifestazioni erano più severe, con una maggior prevalenza di pazienti di sesso maschile (dato sovrapponibile alla Cina e agli USA)¹²⁻¹⁴.

Il ruolo dell'età

Come già accennato, all'aumento dell'età del

Conflitto di interessi

Stefano Celotto, Floriana Di Bella, Adriana Di Gregorio, Gaetano Giorgio D'Ambrosio, Fabio Fichera, Pierangelo Lora Aprile, Alessandra Medolla, Manuela Nicotra, Italo Paolini, Pierpaolo Petruzzelli, Annarita Saponara, Candida Silvestri dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Indicazioni generali per l'assistenza e l'organizzazione. Rivista SIMG 2020;27(2):19-33.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

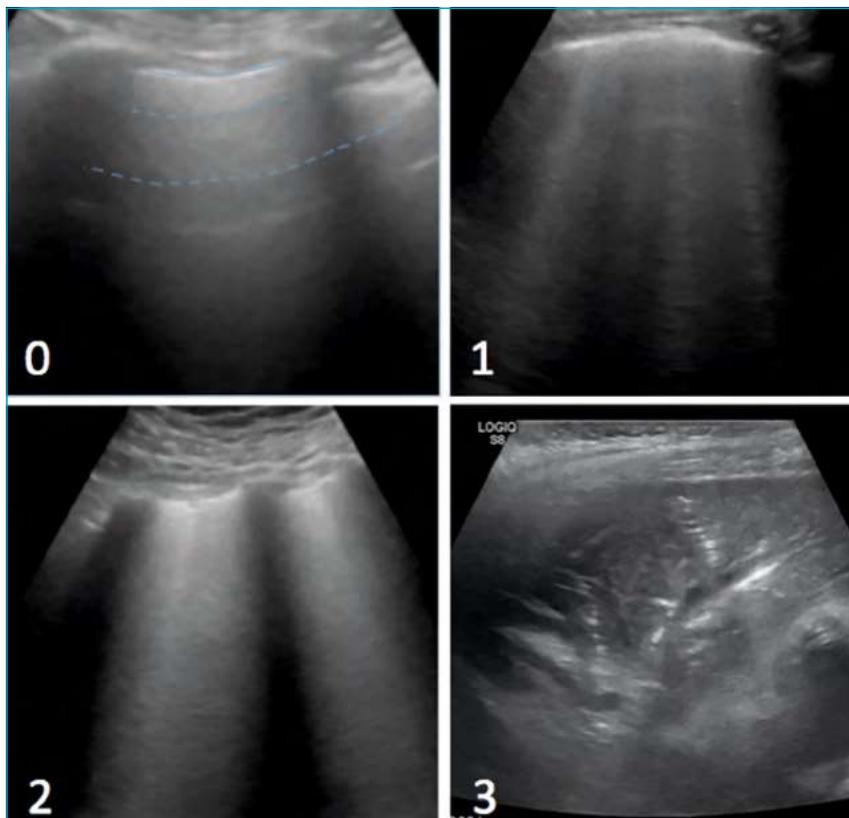


OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 1.

Ecografia polmonare: 0: polmone normale, 1: linee B separate e distinte, 2: linee B coalescenti, 3: presenza di consolidamento all'ecografia polmonare (Lung Ultrasound (LUS) for COVID-19 patients in critical area care, NHD Foundation Trust).



paciente si associa un aumento della mortalità per infezione da SARS-CoV-2 ^{7,12,13}. In un report cinese il tasso di letalità dei pazienti tra i 70 e 79 anni è dell'8% e sopra gli 80 anni è del 15%, rispetto ad un tasso di letalità nella popolazione generale di 2,3% ⁷. In Italia i dati sono simili: tasso di letalità del 12% nella fascia d'età 70-79 anni e 20% nei pazienti oltre gli 80 anni. Nei pazienti anziani e/o immunocompromessi la malattia si può presentare con manifestazioni atipiche (quali cadute, deliri, confusione, rapido decadimento delle condizioni generali, sincope e singhiozzo persistente) ^{15,16}. In alcuni casi l'infezione si è manifestata attraverso i sintomi legati alle complicanze del COVID-19: infarto acuto del miocardio, tromboembolismo venoso, embolia polmonare.

Dai dati a nostra disposizione i bambini presentano raramente infezione sintomatica e nella maggior parte dei casi si

tratta di manifestazioni lievi, nonostante siano descritti anche rari casi severi ^{17,18}. La manifestazione più frequente (e spesso anche l'unica) nei bambini è la febbre. Di recente sono stati segnalati e ora raccolti in un atlante di dermatologia tutte le manifestazioni dermatologiche da COVID-19: molte di queste riguardano i bambini con comparsa di vasculiti periferiche probabilmente legate ad attivazione dell'immunità ritardata o da autoimmunità ¹⁹. Sempre nei bambini sono stati segnalati crescenti casi di arterite di Takayasu, una vasculite dell'aorta e dei grandi vasi.

Infezioni asintomatiche

Le infezioni asintomatiche sono ampiamente documentate in letteratura ^{2,20,21}. Anche se la prevalenza precisa non è chiara, alcuni studi suggeriscono che sia frequente. Da uno studio condotto su (quasi) tutta la popolazione presente su una nave da

crociera ove si è verificato un focolaio di COVID-19, circa il 17% delle persone a bordo risultava positiva e circa la metà dei casi confermati (su un totale di 619 positivi) era asintomatica al momento dello screening. Successivamente si sono sviluppati sintomi nell'82% della popolazione positiva. Si deduce quindi che il 18% dei soggetti infetti è rimasto asintomatico lungo l'intero decorso della malattia ²². È da sottolineare che anche fino al 50% dei soggetti asintomatici positivi al tampone, però, possono presentare alterazioni del parenchima polmonare alla TC torace ²³. In uno studio italiano condotto nel paese di Vo Euganeo ²⁴ è stato confermato che su una popolazione di 2800 individui al primo campionamento (fine febbraio) e al secondo campionamento (7 marzo), era asintomatico il 43% dei positivi al virus, rispettivamente il 2,6% della popolazione al primo e 1,2% al secondo campionamento.

Diagnosi

Clinica

Nel processo di identificazione dei potenziali soggetti infetti, si deve considerare che un paziente con sintomi da COVID-19 possa presentare uno o più sintomi correlati all'infezione.

È ragionevole avere un alto sospetto di COVID-19 in tutti quei pazienti che presentano febbre e/o sintomi acuti delle vie respiratorie (in particolare tosse e dispnea) e che vivono in zone con trasmissione comunitaria (quali il nostro Paese) e/o hanno avuto un contatto stretto con caso sospetto o confermato nei 14 giorni precedenti.

Sintomi più comuni:

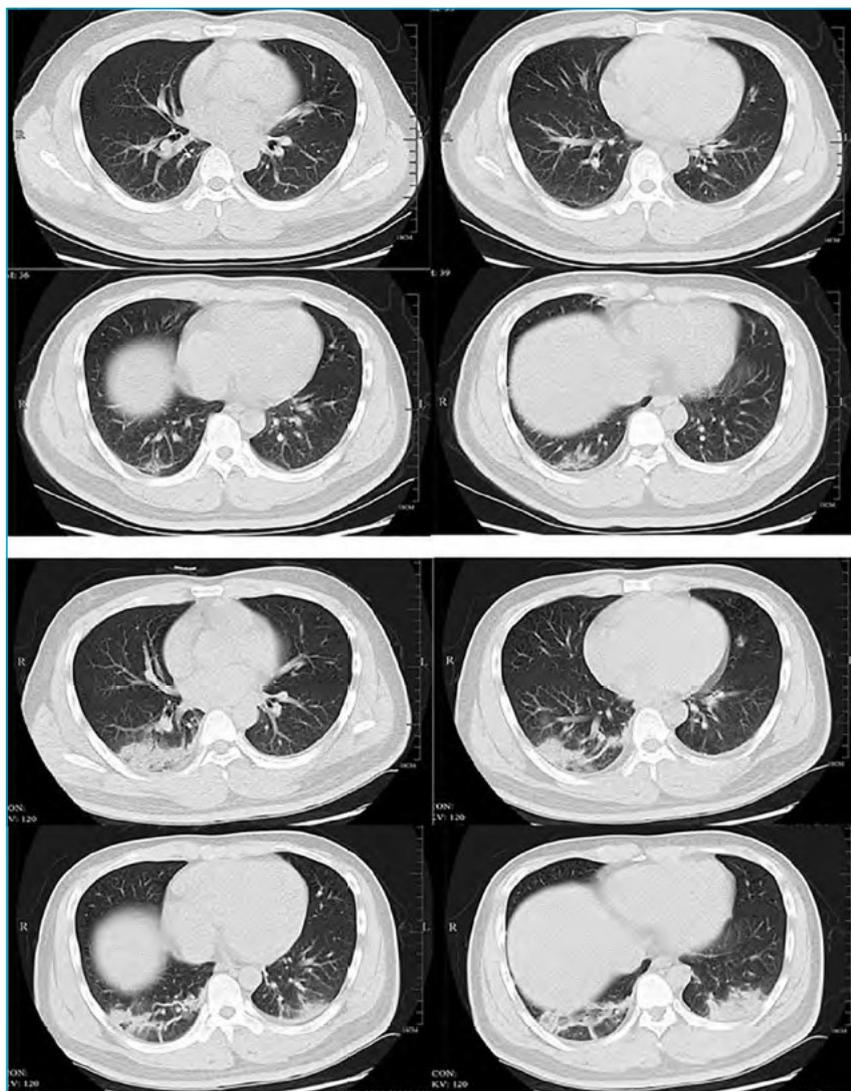
- febbre (44-99% a seconda degli studi);
- astenia (70%);
- tosse secca (59%);
- anoressia (40%);
- mialgia (35%);
- anosmia-ageusia (19-64% in uno studio italiano ²⁵, presente come unico sintomo nel 3% dei casi e come sintomo iniziale nel 12%);
- dispnea (31%).

Sintomi meno frequenti:

- tosse produttiva (27%) ¹³;
- sintomi gastrointestinali quali diarrea e nausea/vomito (9-18%);

FIGURA 2.

TC torace in proiezione trasversale. Maschio, 32 anni, all'immagine opacità a vetro smerigliato e consolidamento del lobo inferiore destro in sede subpleurica (dopo 1 giorno dall'insorgenza dei sintomi, prime quattro immagini). Opacità a vetro smerigliato bilaterale e consolidamento del parenchima dopo 7 giorni (immagini restanti) (da Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, et al. *Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series BMJ 2020;368:m606. <https://www.bmj.com/content/bmj/368/bmj.m792.full.pdf>*).



- rinorrea o congestione nasale, faringodinia, cefalea e congiuntivite³;
- confusione, vertigine;
- emottisi, dolore toracico;
- segni e sintomi dermatologici: non descritti in maniera univoca.

Sono state riportate eruzioni vescicolari, maculopapulari, orticarioidi e *livedo reticularis* transitoria^{26,27}. Sono documentati anche

noduli rosso porpora sulle zone acrali (in particolare dita dei piedi) simili a geloni, in particolare nei bambini e nei giovani adulti con COVID-19 sospetto o confermato, denominati in alcuni studi come "COVID toes"^{28,29}. Non ci sono singoli sintomi specifici che possano aiutarci a distinguere un'infezione da COVID-19 da altre infezioni del tratto respiratorio, nonostante l'insieme di sintomi

e l'evoluzione con lo sviluppo di dispnea sia suggestiva. Circa il 90% dei pazienti ha più di un sintomo e il 15% presenta contemporaneamente febbre, tosse e dispnea³⁰.

Nei soggetti con malattia definita "lieve" si rilevano: infezione non complicata delle alte vie respiratorie associata a sintomi ARI/ILI (*Acute Respiratory Infection/Influenza-Like Illness*), manifestazioni aspecifiche quali febbre, tosse, astenia, anoressia, malessere, mialgia, faringodinia, dispnea, congestione nasale, cefalea. I dati europei inseriscono anche l'anosmia e l'ageusia tra i sintomi tipici in questo caso e sintomi gastrointestinali; la durata media dei sintomi è di 11,5 giorni. La difficoltà nell'individuare con certezza una sintomatologia riferibile a infezione da SARS-CoV-2 aumenta alla luce del fatto che spesso (secondo un recente studio nel 20% dei casi) è presente una coinfezione da altri patogeni che sovrappongono i propri sintomi a quelli da COVID-19³¹.

Nei pazienti con malattia definita "grave" la manifestazione più comune è la polmonite, caratterizzata da febbre, tosse, dispnea e infiltrato bilaterale alle indagini di *imaging*. Il coinvolgimento polmonare aumenta durante il progredire dei giorni, con un picco di severità tra i 10 e 12 giorni dopo l'inizio dei sintomi.

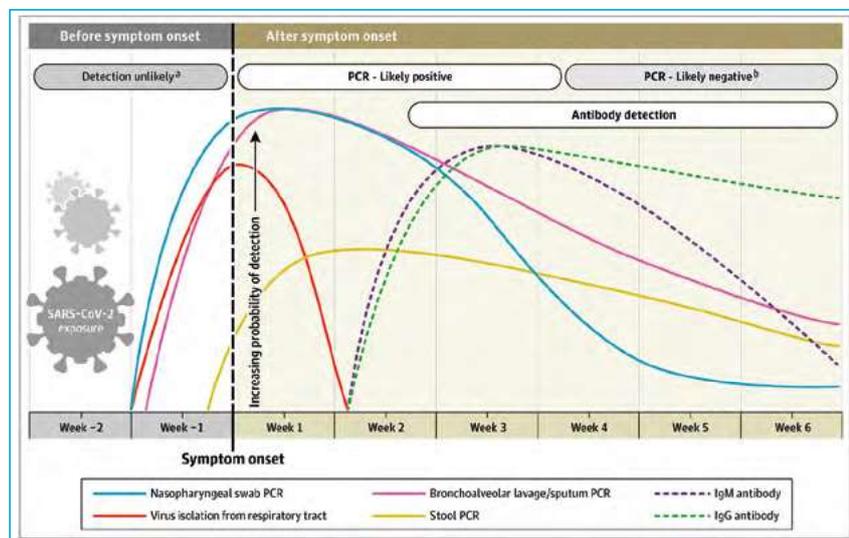
Nella valutazione della gravità delle condizioni cliniche e nel monitoraggio nel tempo, è bene, anche da remoto, farsi guidare da quanto descritto dal paziente.

- Cosa sta facendo: è a letto o si muove durante la giornata?
- Riesce a compiere dei semplici atti e/o movimenti o si stanca facilmente?
- Il paziente è preoccupato riguardo il proprio stato di salute? I familiari come stanno?

Una delle principali difficoltà può essere l'obiettivazione della dispnea e della mancanza di respiro, descritta talvolta dal paziente come senso di "peso toracico", "costrizione" o "peso sullo stomaco". È stato proposto l'utilizzo del Roth Score: far contare al paziente da 1 a 30, dopo un'unica inspirazione, il più velocemente possibile. Questa valutazione però non è utilizzabile per pazienti affetti da COVID-19: potrebbe non identificare soggetti con sintomi gravi e portare alla richiesta di approfondimenti in pazienti senza rischio di

FIGURA 3.

Rappresentazione della curva tempo d'infettività da SARS-CoV-2 in base all'isolamento del virus da materiale biologico e di sviluppo di anticorpi circolanti (da Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020 May 6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>)³⁸.



instabilità clinica. Inoltre, il Roth Score non è validato in Medicina Generale³².

Per l'utilizzo di app per smartphones per misurare la saturimetria vi è un numero esiguo di studi, senza evidenze certe.

In attesa di ulteriori evidenze, le raccomandazioni si basano su "expert opinions". Il documento dell'Oxford Center for Evidence Based Medicine (CEBM) raccomanda di chiedere al paziente di descrivere la mancanza di respiro in parole proprie, ponendo domande aperte: "Com'è il suo respiro oggi?" e l'NHS 111 symptom checker (strumento utilizzato dal sistema sanitario inglese per l'individuazione dei pazienti sospetti per infezione da SARS-CoV-2) ha proposto di utilizzare le seguenti 3 domande:

- "Le manca così tanto il fiato da riuscire a dire solamente qualche parola?";
- "Respira più a fondo e più frequentemente rispetto al solito, anche quando è a riposo?";
- "Le manca così tanto il fiato da non riuscire a compiere le solite attività in casa?".

Le risposte del paziente possono guidarci nella diagnosi, nella decisione riguardo la gestione, e aiutarci nel tempo a monitorare le condizioni cliniche e l'evoluzione della sintomatologia.

Laboratorio

Anche le indagini ematochimiche possono essere di supporto per formulare diagnosi e prognosi; in particolare sono associati ad un peggior outcome^{33,34}:

- linfopenia;
- aumento degli enzimi epatici;
- aumento di LDH;
- aumento delle proteine di fase acuta (tra i quali PCR, ferritina);
- aumento del D-dimero, del tempo di protrombina (PT), CPK, troponina;
- insufficienza renale acuta;
- aumento della procalcitonina.

Obiettività

I sintomi sopra descritti devono far sorgere il sospetto di infezione da SARS-CoV-2. Sicuramente sintomi quali febbre e/o tosse e dispnea sono suggestivi, ma dobbiamo considerare come sospetti anche quei casi con sintomi del tratto respiratorio inferiore o con mialgia, astenia severa, diarrea e anosmia/ageusia.

Sono potenzialmente infetti i pazienti che hanno avuto un contatto stretto con soggetti affetti da COVID-19 o comunque positivi al tampone.

Nel caso il paziente giunga direttamente

alla nostra attenzione (nonostante sia preferibile una gestione da remoto, in assenza di adeguati dispositivi di protezione individuale e di possibilità di sanificazione degli ambienti e dei mezzi), l'esame obiettivo toracico potrebbe evidenziare: crepitii bibasali, rantoli, fischi e sibili. Pazienti con distress respiratorio potrebbero manifestare tachicardia, tachipnea, cianosi e diminuzione della saturimetria a riposo e/o dopo test del cammino.

È necessario porre attenzione all'eventuale rischio di "ipossia silente" in alcuni pazienti: in alcuni casi la saturazione di ossigeno potrebbe diminuire rapidamente e precipitare una insufficienza respiratoria acuta senza sintomi conclamati in distress respiratorio. Valutare attentamente anche la cute e le estremità ci permette di evidenziare eventuali eruzioni cutanee suggestive.

Imaging

Rx torace

Ha una bassa sensibilità e specificità per polmonite da COVID-19.

Sebbene possa risultare negativa (in particolare negli stadi iniziali), i reperti più comuni sono: accentuazione della trama interstiziale, sfumate ipodiazfanie e addensamenti parenchimali con distribuzione più spesso bilaterale e periferica, localizzata ai lobi inferiori.

Ecografia toracica

Questa metodica ha una sensibilità minore rispetto alla TC, ma più sensibile della radiografia del torace, a discapito di una bassa sensibilità.

I segni ecografici tipici sono: linea pleurica ispessita e irregolare, linee B focali, multifocali e confluenti, che compaiono progressivamente con l'evolversi della malattia. Non correla strettamente con l'estensione e la gravità anatomo-patologica della malattia ma, se positiva, in fase di triage, è un segno prognostico di gravità ed evoluzione.

Molto utile in modalità bedside poiché rapida, ripetibile e sicura, permettendo una rapida sterilizzazione dell'apparecchiatura. Gli aspetti svantaggiosi comprendono: una visualizzazione delle sole alterazioni pleuriche e subpleuriche, la scarsità dei dati in letteratura e il limitato numero di medici addestrati.

TC torace

È il *gold standard*, con alta sensibilità (97-98%) per polmonite da COVID-19.

Non è raccomandata come screening dall'*American College of Radiology* (ACR).

Le caratteristiche più comuni sono: pattern a vetro smerigliato con o senza consolidamento, in genere bilaterali, a distribuzione periferica, subpleurica e coinvolgenti i lobi inferiori e localizzazione posteriore.

La sensibilità di questa metodica è elevata, a discapito di una bassa specificità (25%), verosimilmente dovuta alla presenza di un quadro simile in altre patologie³⁵.

L'indagine è positiva precocemente nei pazienti con coinvolgimento polmonare, anche asintomatici.

Diagnosi microbiologica

La diagnosi di COVID-19 si effettua ricercando l'RNA del SARS-CoV-2 RNA tramite il test di amplificazione degli acidi nucleici (NAATs), attraverso la *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR).

La raccolta del campione avviene tramite il tratto respiratorio superiore: sono disponibili tamponi orofaringei, nasali, lavaggi/aspirati nasali o nasofaringei.

La sensibilità è minore se la raccolta del campione avviene a livello orofaringeo o salivare (34%) rispetto al tampone nasale (66%) e aumenta se si utilizza un campione proveniente dal tratto respiratorio inferiore, ma questa pratica non viene utilizzata di routine³⁶.

Un test positivo conferma la diagnosi di COVID-19, ma, a causa della presenza di una alta probabilità di falsi negativi, in caso di test negativo, se il sospetto clinico è forte, il comportamento deve essere come se il paziente fosse COVID-19 accertato. Qualora possibile, è da valutare l'esecuzione di un eventuale secondo tampone. In questi casi possiamo basarci anche sui test di laboratorio o di *imaging* per confermare il sospetto diagnostico, ricordando di mantenere sempre l'isolamento del paziente e di utilizzare tutte le precauzioni necessarie.

Indagine sierologica

I test sierologici ricercano gli anticorpi (IgM e IgG) anti SARS-CoV-2 nel torrente ematico, e possono essere utilizzati in particolare

per identificare i pazienti con una pregressa infezione. I test sierologici si distinguono in test rapidi (su sangue capillare) e test quantitativi in ELISA (sangue venoso). I test sierologici valutano la presenza di anticorpi contro le proteine dello spike S1/S2RBD, potenzialmente protettivi, e contro le proteine strutturali NP che non lo sono. La FDA sottolinea come queste metodiche da sole non dovrebbero essere utilizzate per la diagnosi di una infezione in corso per SARS-CoV-2.

In uno studio su 173 pazienti con COVID-19, la mediana del tempo di comparsa degli anticorpi (dosati tramite ELISA) è risultata di 12 giorni per le IgM (nel 94% dei pazienti) e 14 giorni per le IgG (nell'80% dei pazienti)³⁷. È da sottolineare che l'accuratezza e il tempo di individuazione degli anticorpi variano molto a seconda del tipo di test utilizzato e che mancano, ad oggi, studi su larga scala. Inoltre, sono descritte reazioni di cross-reattività con altri coronavirus e possibilità di IgM falsamente positive.

Bibliografia

- 1 Li Q, Med M, Guan X, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199.
- 2 Chan JF, Yuan S, Kok K, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514.
- 3 Guan WJ, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708.
- 4 Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- 5 Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- 6 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. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
- 7 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus dis-

ease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

- 8 Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669-77. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- 9 Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, et al. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020;323:2195-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7202>
- 10 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;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- 11 Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6). Epub 2020 Feb 14
- 12 Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323:1775-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- 13 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;323:2052-9.
- 14 Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
- 15 Prince G, Sergel M. Persistent hiccups as an atypical presenting complaint of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020 Apr 18. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.045>
- 16 Ebrille E, Lucciola MT, Amellone C, et al. Syncope as the presenting symptom of COVID-19 infection. *HeartRhythm Case Rep* 2020 May 5. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.04.015>
- 17 McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020;382:2005-11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- 18 Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:689-96.
- 19 Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cuta-

- neous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020 Apr 29. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- 20 Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *2020;323:1545-6*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>
- 21 Liu YC, Liao CH, Chang CF, et al. A Locally transmitted case of SARS-CoV-2 infection in Taiwan. *N Engl J Med* 2020;382:1070.
- 22 Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e212 <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>
- 23 Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med* 2020;382:2302-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- 24 Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. Preprint, April 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157>
- 25 Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 26;ciaa330. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
- 26 Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020 Apr 10;S0190-9622(20)30558-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>
- 27 Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020 Apr 29. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- 28 Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020;6:489-92.
- 29 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- 30 World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected - 2020 [internet publication].
- 31 Kim D Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020;323:2085-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
- 32 Greenhalgh T, Choong Huat Koh G, Car J. Covid-19: a remote assessment in primary care. *BMJ* 2020 Mar 25;368:m1182. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1182>
- 33 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;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- 34 Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- 35 Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 Feb 26;200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- 36 Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0877-5>
- 37 World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117 (accessed on April 22, 2020).
- 38 Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249-51. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>

Messaggi chiave

1. La possibilità che un paziente sia affetto da COVID-19 deve essere considerata in soggetti con febbre e/o sintomi del tratto respiratorio che risiedono (o hanno viaggiato) in zone endemiche e/o sono recentemente entrate in contatto con soggetti con diagnosi accertata o presunta. Il personale sanitario deve porre attenzione anche ai casi di patologie respiratorie gravi, senza altre eziologie note.
2. È fondamentale considerare come sospetti anche i pazienti con sintomi aspecifici e sistemici e porre attenzione alle manifestazioni atipiche che possono presentarsi negli anziani.
3. La diagnosi si basa in primis sul sospetto di infezione da SARS-CoV-2. Successivamente è necessario procedere con test di conferma (microbiologici e/o sierologici) e con indagini di laboratorio e di imaging, che possono supportare la clinica.
4. In presenza di test di conferma negativo, se la clinica è fortemente sospetta, è necessario considerare comunque il paziente come potenzialmente infetto da SARS-CoV-2 e mettere in atto tutte le precauzioni del caso.
5. I test sierologici possono essere utilizzati per identificare pazienti con una infezione pregressa da SARS-CoV-2, ma hanno scarsa utilità diagnostica durante le prime settimane di infezione.