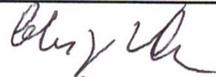
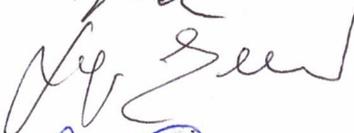
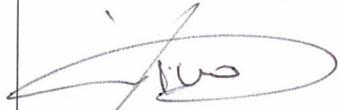
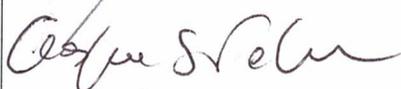
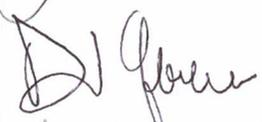
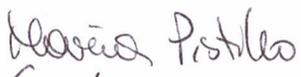
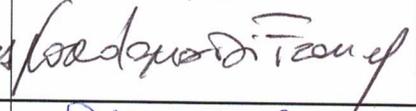
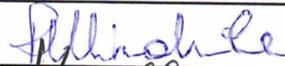
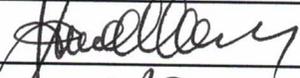
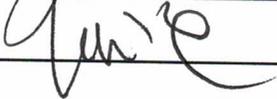
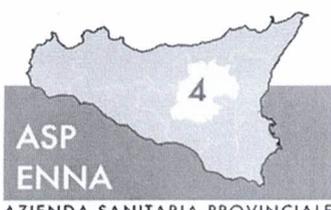


Protocolli diagnostici multidisciplinari per il Follow-up dei pazienti clinicamente guariti da COVID-19

	Nome/Funzione	Data	Firma
Redazione	Dott. Calogero Vasco Direttore U.O.C Cardiologia-Utic – Enna	21/06/21	
	Dott. Guarneri Luigi Direttore U.O.C. Malattie Infettive- Enna	21/06/21	
	Dott. Zappulla Salvatore Direttore U.O.C di Neurologia	21.06.21	
	Dott. Iraci Giuseppe Dirigente Medico Pneumologo	22.6.21	
	Dott. Restivo Giuseppe Resp. U.O.S.D. Nefrologia- Dialisi	21.6.21	
	Dott. Stabile Gaspare Dirigente Medico Diabetologo- Endocrinologo	21.06.21	
	Dott. Scalia Sergio Resp. U.O.S.D Oculistica	21/6/21	
	Dott. Maira Salvatore Resp. U.O.S.D Otorinolaringoiatria	21/6/21	
	Dott. Di Gregorio Serafino Dirg. Medico Chirurgo Toracico- Endoscopista	21.06.21	
	Dott. Vicari Ivan Resp. U.O.S.D. Fisiatria Enna	22.06.21	
	Dott.ssa Pistillo Maria Psicologa-psicoterapeuta	23/06/2021	
Dott.ssa Di Francesca Loredana Neuropsicologa	23/06/2021		
Verifica	Dott. Pierfranco Mirabile Dirigente UOS Qualità e Rischio Clinico	25/06/2021	
Approvazione	Dott. Emanuele Cassarà Direttore Sanitario Aziendale ASP Enna	28.06.21	
Adozione	Dott. Francesco Iudica Direttore Generale ASP Enna	28.6.21	

Sommario

1.	INTRODUZIONE.....	3
2.	SCOPO	3
3.	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	4
4.	SCHEDA DI REGISTRAZIONE DELLE MODIFICHE.....	4
5.	DEFINIZIONI ED ACRONIMI.....	4
6.	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ.....	5
6.1	Ambulatorio Long Covid	6
6.2	Disturbi a carico dell'apparato cardiovascolare	8
6.3	Sistema Nervoso.....	9
6.3.1	<i>Valutazione neuropsicologica e Test neuropsicologici:</i>	10
6.3.2	<i>Valutazione Psicologica</i>	10
6.4	Interessamento Oculare	12
6.5	Interessamento Orecchie, Naso, Gola.....	13
6.5	Interessamento renale.....	13
6.6	Diabete.....	15
6.7	Interessamento della Tiroide.....	16
6.8	Riabilitazione.....	17
6.9	Complicanze infettive post COVID	19
6.10	Sindrome post-terapia intensiva (PICS) e ambulatorio "Post-Intensive Care Clinics".....	21
7.	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	23
8.	Lista di distribuzione	25
9.	Allegati.....	25

 <p>ASP ENNA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p>Protocolli diagnostici multidisciplinari per il Follow-up dei pazienti cl clinicamente guariti da COVID-19</p>	<p>Rev.0.0 21/06/2021 Pagina 3 di 25</p>
---	--	--

1. INTRODUZIONE

I pazienti dimessi dai reparti Covid 19 aumentano di numero ogni giorno. Diventa necessario prevedere percorsi diagnostici terapeutici per la presa in carico post guarigione, definendo precise modalità organizzative. Fondamentale una sinergia interdisciplinare per la presa in carico di tali pazienti .

La prima indagine del percorso di follow-up consta di un questionario clinico (**Allegato 1**) da cui è possibile evincere eventuali problematiche emerse successivamente alla guarigione.

Verrà approfondita l'anamnesi clinica e definito un percorso personalizzato.

Il medico di riferimento per il follow-up approfondisce l'anamnesi clinica e può inviare il paziente, in relazione alla sintomatologia emersa e alla valutazione clinica, ad un approfondimento specialistico.

Con il presente documento vengono fornite le prime indicazioni sui criteri clinici di riferimento e i relativi protocolli diagnostici per i servizi territoriali e ospedalieri impegnati nell'attività di sorveglianza dei pazienti clinicamente guariti da COVID-19, allo scopo di meglio rispondere alle loro esigenze di assistenza a medio e lungo termine.

È importante considerare che l'impatto possibile del COVID-19 sui pazienti guariti è un ambito in rapida evoluzione e non sono ancora disponibili dati esaustivi su tutti gli aspetti da considerare, pertanto le indicazioni dovranno essere aggiornate e riviste in base alle ulteriori evidenze.

2. SCOPO

- a. Realizzare un percorso di continuità clinico-assistenziale orientato alla individuazione e trattamento degli esiti derivanti da COVID-19
- b. Assicurare un approccio multidisciplinare e personalizzato al fine di identificare precocemente eventuali esiti fisici, psicologici e neurocognitivi acquisiti nel percorso di cura
- c. Supportare il paziente ed i familiari nella corretta conoscenza del decorso della patologia COVID 19 e dei suoi possibili esiti.



3. CAMPO DI APPLICAZIONE

In una prima fase verranno coinvolti i pazienti dimessi dai reparti Covid 19:

- ricoverati in Terapia Intensiva, sottoposti a VM o NIV
- ricoverati in degenza sub intensiva/ ordinaria, sottoposti a NIV
- non sottoposti a NIV/VM.

Il presente documento si applica presso l'ospedale Umberto I di Enna

4. SCHEDA DI REGISTRAZIONE DELLE MODIFICHE

Revisione	data	Motivo dell'aggiornamento
0.0	21/06/2021	Prima emissione

5. DEFINIZIONI ED ACRONIMI

VN (Ventilazione invasiva)
 NIV (Ventilazione non invasiva)
 DLCO (Diffusione alveolo capillare)
 EGA (emogasanalisi arteriosa)
 HRCT (Tac ad alta risoluzione)
 ACE (Enzima di conversione dell'angiotensina)
 TNI (troponina)
 Nt- BNP (Frammento N terminale peptide natriuretico tipo B)
 Eco TSA (ecografia tronchi sovrartici)
 CFR (Capacità funzionale residua)
 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)
 PHQ (Patient health questionnaire)
 OCT (Optical coherence tomography)
 VADS (Video endoscopia vie aereo digestive sup.)
 GRF (Velocità di filtrazione glomerulare)
 ARDS (Sindrome da stress respiratorio)
 ECMO (ossigenazione extracorporea)



6. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

Il paziente clinicamente guarito da COVID-19 potrebbe successivamente andare incontro a problemi di salute. È ormai dimostrata da dati di letteratura la possibilità di effetti a distanza a carico di diversi organi e apparati. Da qui la necessità di stabilire criteri guida per l'individuazione di un piano individuale di sorveglianza. Necessaria dunque un'attenta valutazione clinica di questi pazienti che permetterà di stabilire quali siano i supporti necessari all'assistenza nel post Covid.

I pazienti sono affidati al team multidisciplinare che si occuperà in ospedale del follow-up post COVID-19.

Le tipologie di bisogni sanitari sono essenzialmente:

- *di tipo fisico*
- *di natura psicologica e neuropsicologica*
- *la combinazione di bisogni fisici, cognitivi e psicologici*

I pazienti verranno contattati dallo specialista pneumologo secondo una priorità che terrà conto delle esigenze clinico-terapeutiche.

I pazienti, provvisti di apposita richiesta compilata dallo specialista ospedaliero e/o dal medico curante, saranno prenotati e/o registrati attraverso il CUP.

Il primo accesso prevede le consulenze pneumologica, infettivologica, cardiologica e neurologica, secondo i criteri concordati tra gli specialisti interessati che provvederanno ad indicare, se lo riterranno opportuno, ulteriori approfondimenti con il coinvolgimento di altri specialisti e l'esecuzione di un panel di indagini ematologiche mirate (allegato 1)

6.1 Ambulatorio Long Covid

Il polmone è l'organo bersaglio dell'infezione SARS-Cov-2. In considerazione della frequenza e dell'estensione del danno polmonare correlato all'infezione da virus SARS- Cov-2 è ipotizzabile che questo possa persistere nel tempo ed evolvere verso lo sviluppo di una patologia respiratoria interstiziale. I dati specifici sono attualmente limitati a valutazioni eseguite nel breve periodo, mentre l'esperienza di infezioni virali da altri virus SARSCov avrebbe dimostrato la persistenza di alterazioni funzionali e radiologiche compatibili con fibrosi polmonare in una percentuale compresa tra il 20 ed il 60% dei soggetti sopravvissuti.

Il lavoro svolto consente di individuare i criteri guida per l'impostazione del piano individuale di sorveglianza che ricomprende i seguenti step:

- raccolta dei sintomi/segni mediante intervista (**allegato 1**) ed esecuzione del panel di esami ematici in ingresso al follow-up (**allegato 2**)
- valutazione clinica dell'esito dell'intervista in base alla quale definire le modalità di follow-up

Pazienti dimessi da reparti COVID

- ricoverati in degenza ordinaria, sottoposti a NIV
- non sottoposti a NIV/VM

Pazienti senza precedente patologia respiratoria, cardiologica, ecc. cronica nota

Insorgenza di dispnea da sforzo

Difficoltà di respiro quando cammina in fretta in pianura o salendo in leggero pendio o una rampa di scale (10 scalini a passo normale)	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Già presente
---	-----------------------------	-----------------------------	---------------------------------------

EOT suggestivo di impegno parenchimale: presenza di rumori respiratori tipo crepitii

Pazienti con precedente patologia respiratoria cronica (BPCO, interstiziopatia, asma) nota

Peggioramento di dispnea da sforzo

Livello 1: mi manca il respiro quando cammino di fretta in pianura o cammino in salita	<input type="checkbox"/>
Livello 2: a causa della mancanza di respiro cammino più piano dei miei coetanei o sono costretto a fermarmi quando cammino al mio passo in pianura	<input type="checkbox"/>
Livello 3: sono costretto a fermarmi per riprendere il respiro dopo 100 metri o dopo pochi minuti di cammino al mio passo in pianura	<input type="checkbox"/>
Livello 4: la mancanza di respiro è tale che non posso uscire di casa e/o mi manca il respiro per manovre semplici quali vestirmi o svestirmi	<input type="checkbox"/>



 <p>ASP ENNA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p>Protocolli diagnostici multidisciplinari per il Follow-up dei pazienti clinicamente guariti da COVID-19</p>	<p>Rev.0.0 21/06/2021 Pagina 7 di 25</p>
---	---	--

- EO suggestive di impegno parenchimale: presenza di rumori respiratori aggiunti a tipo crepitii non presenti in precedenza

Protocollo a cura dello specialista

- Visita pneumologica
- Spirometria + DLCO
- SPO2

e, a giudizio clinico

- EGA - TC Torace HRCT

Nei pazienti ricoverati con quadro di polmonite o in presenza di un quadro clinico non spiegabile con precedenti patologie o comorbidità, il protocollo potrà essere integrato a discrezione dello specialista pneumologo con **Ecografia toracica**.

Possibili ulteriori approfondimenti:

- D-dimero
- Ferritina,
- Tipizzazione linfocitaria con studio sotto popolazioni
- ACE, KL-6
- CFR lavaggio N2
- Pletismografia corporea, in base al livello di sicurezza del laboratorio di Fisiopatologia Respiratoria
- Oscillazioni forzate

Per i pazienti con TC e valutazione clinica e funzionale nella norma o non rilevate al primo controllo è consigliato un contatto telefonico a 3 mesi e un eventuale controllo funzionale a 12 mesi.

I pazienti con alterazioni funzionali e/o esiti TC/ecografici al primo controllo proseguono il follow-up ravvicinato, con gli accertamenti sopra indicati, a giudizio clinico.



6.2 Disturbi a carico dell'apparato cardiovascolare

La lesione miocardica acuta è la complicanza cardiovascolare più comunemente descritta nel COVID-19, che può verificarsi nell'8-12% di tutti i pazienti dimessi. Complicanze cardiovascolari sono possibili anche dopo il recupero dalla malattia e l'insufficienza cardiaca è riportata in alcuni studi con una frequenza del 12%.

Nel corso del primo accesso tutti i pazienti verranno inviati al consulto cardiologico.

I sintomi cardiologici da attenzionare sono:

- *dispnea da sforzo o a riposo*
- *dolore toracico*
- *cardiopalmi, astenia non spiegabile con altre cause*

Da indagare anche:

- *episodi di lipotimie e/o sincopi successive alla guarigione*
- *comparsa di edemi declivi*

Questi pazienti, a giudizio dello specialista potranno essere sottoposti ad ulteriori esami.

Protocollo a cura dello specialista

Valutazione cardiologica (visita, ECG, ecocardiogramma) e a giudizio clinico

- *TNI*
- *NT- BNP*
- *RMN cardiaca*
- *test cardio polmonare*
- *test provocativi d'ischemia (ecostress, scintigrafia miocardica)*
- *scintigrafia polmonare nel sospetto di complicanze tromboemboliche del circolo polmonare*

Lo specialista procede direttamente alla richiesta e alla prenotazione degli esami.



 <p>ASP ENNA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p>Protocolli diagnostici multidisciplinari per il Follow-up dei pazienti clinicamente guariti da COVID-19</p>	<p>Rev.0.0 21/06/2021 Pagina 9 di 25</p>
---	---	--

6.3 Sistema Nervoso

Secondo alcune stime, in circa l'80% dei pazienti ricoverati per coronavirus ed affetti da problematiche respiratorie si sono manifestati disturbi neurologici. Inoltre, il 30% di tutti soggetti ospedalizzati per COVID-19 ha manifestato un interessamento del sistema nervoso centrale o del sistema nervoso periferico.

I sintomi più frequenti dopo l'infezione sono:

- perdita di gusto ed olfatto che possono perdurare per settimane o mesi
- polinevrite di Guillan Barrè, S. di Miller Fisher
- stati confusionali, deficit attentivi e della memoria,
- accidenti cerebrovascolari,
- crisi epilettiche,
- cefalea

Nel corso del primo accesso tutti i pazienti verranno inviati al consulto neurologico.

I sintomi neurologici da attenzionare sono:

- disturbi della memoria
- disturbo del linguaggio
- stati confusionali
- dolori muscolari
- deficit dell'attenzione
- turbe sfinteriche
- cefalee
- tremori,
- deficit di forza
- rallentamento nei movimenti

Sarà cura dello specialista neurologo, dopo la visita, prescrivere appropriata terapia, farmacologica e/o riabilitativa ovvero avviare indagini quali: RMN, TAC, EEG, EMG, Potenziali Evocati, Eco TSA, TDC, SPECT. es. ematochimici.

Lo specialista neurologo valuterà altresì la richiesta di valutazione neuropsicologica e/o psicologica.



 <p>ASP ENNA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p>Protocolli diagnostici multidisciplinari per il Follow-up dei pazienti clinicamente guariti da COVID-19</p>	<p>Rev.0.0 21/06/2021 Pagina 10 di 25</p>
---	---	---

6.3.1 Valutazione neuropsicologica e Test neuropsicologici:

Particolare attenzione sarà riservata all'assessment di memoria, attenzione, concentrazione, fluidità verbale e velocità di elaborazione e del funzionamento esecutivo.

Tra gli strumenti utilizzati si privilegia la batteria ENB 2; Test Matrici attentive; Test 15 parole di Rey; Stroop Test; Test di fluency verbale; Matrici progressive colorate di Raven. Consigliato anche l'utilizzo della batteria FAB per evidenziare eventuali deficit frontali.

I sintomi neurologici che si riflettono sul profilo cognitivo dei pazienti COVID sono stati ad oggi identificati in due principali tipi di deficit:

- deficit cognitivo lieve, frequente anche nei pazienti paucisintomatici e caratterizzato da affaticamento mentale, lentezza cognitiva e difficoltà di concentrazione;
- sindrome disesecutiva vera e propria, presente in circa il 33% dei pazienti (si tratta con ogni probabilità di una sottostima) caratterizzata da nebbia cognitiva, disorientamento, difficoltà di pianificazione anche dei movimenti, con conseguenze a lungo termine nella vita quotidiana del paziente.

6.3.2 Valutazione Psicologica

Gli effetti sulla salute mentale della pandemia COVID-19 sono imponenti e, probabilmente, continueranno o aumenteranno nei prossimi mesi e anni malattie come:

- la depressione
- disturbi di ansia
- disturbi post traumatici da stress.

Questi pazienti possono andare incontro a riduzione delle capacità di funzionamento familiare, sociale e lavorativo, con un netto aumento di rischio suicidario e declino della qualità di vita.

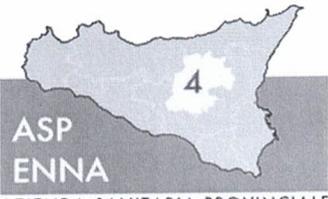
In questo contesto, diventa dunque importante porre attenzione all'impatto sulla salute mentale nelle persone che sono state toccate dalle conseguenze della pandemia.

Screening in caso di positività ai relativi sintomi psichici

Occorre approfondire se il paziente nelle ultime due settimane:

- si è sentito profondamente abbattuto, triste, vuoto, privo di speranza
- ha avuto significative e ripetute difficoltà a addormentarsi, o si è ripetutamente svegliato nel cuore della notte o al mattino prestissimo, senza riuscire a riaddormentarsi
- ha pensato che sarebbe meglio morire o ha progettato di togliersi la vita.



 <p>ASP ENNA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE</p>	<p>Protocolli diagnostici multidisciplinari per il Follow-up dei pazienti cl clinicamente guariti da COVID-19</p>	<p>Rev.0.0 21/06/2021 Pagina 11 di 25</p>
---	--	---

Criteria di invio e valutazione specialistica:

E' opportuno monitorizzare specifici sintomi indicatori di rischio di sviluppare una malattia mentale o, comunque, di rischio di compromissione della qualità di vita. In particolare uno di questi, è costituito dall'insonnia, iniziale (difficoltà ad addormentarsi), centrale (risvegli notturni) o terminale (risvegli precoci), inquadrandosi come parte di quadri depressivi o ansiosi complessi. Nel caso in cui il paziente lamenti un disturbo dell'umore è consigliato un approfondimento mediante un questionario specifico [PHQ] (allegato 3) per lo screening della sintomatologia depressiva nelle cure primarie. Se il punteggio al questionario è pari o superiore a 20 è suggerita una valutazione approfondita con lo specialista attraverso il colloquio clinico.

La valutazione specialistica avviene attraverso la somministrazione:

- PHQ (per la valutazione dei sintomi depressivi)
- Biofeedback (monitoraggio elettrodermico exosomica, tonica e fasica), retroazione biologica continua del paziente (per la valutazione e gestione dei sintomi ansiosi e post traumatici da stress)
- Colloquio clinico



6.4 Interessamento Oculare

La letteratura ad oggi disponibile riporta segnalazioni di alterazioni vascolari retiniche in pazienti COVID-19 dimessi dopo guarigione clinica. Nella fase acuta della malattia sono state identificate le seguenti tipologie di impegno dell'apparato visivo:

- *interessamento della superficie oculare con un incidenza descritta tra 0.9% e 31.6% (congestione congiuntivale, iperemia congiuntivale, congiuntivite, congiuntivite follicolare, cheratocongiuntivite, congiuntivite pseudomembranosa)*
- *interessamento del segmento posteriore (lesioni iperreflettenti intraretiniche a livello degli strati plessiforme interno e strato delle cellule ganglionari, microemorragie ed essudati cotonosi retinici, Paracentral Acute Middle Maculopathy ed Acute Macular Neuroretinopathy, descritte come complicanze post-infettive).*
- *interessamento del segmento posteriore (occlusione venosa retinica, emorragia maculare)*

Criteri per invio a valutazione specialistica oculistica

- *Risposta positiva alla presenza di diplopia di nuova insorgenza*
- *Interessamento retinico in fase acuta*

Protocollo a cura dello specialista

- *esame oftalmologico completo comprendente esame del segmento anteriore mediante lampada a fessura ed esame oftalmoscopico mediante lente non a contatto (previa midriasi farmacologica)*
- *misurazione dell'acuità visiva*

In presenza di alterazioni oculari si procede all'esecuzione di esami di approfondimento specifico per tipologia di anomalia oculare, a giudizio clinico:

- *in presenza di acuità visiva ridotta e/o alterazioni retiniche*
 - *OCT maculare (per identificare eventuale edema maculare, interruzioni dello strato dei fotorecettori, alterazioni dell'integrità degli strati retinici interni)*
 - *nelle strutture che ne sono provviste: OCT angiografia per la valutazione dei plessi vascolari retino-coroideali del polo posteriore*



6.5 Interessamento Orecchie, Naso, Gola

La localizzazione virale a carico delle alte vie aeree oltre che avere importanti implicazioni nel controllo della trasmissibilità della malattia, di fatto si concretizza nella comparsa di alcuni sintomi e segni clinici spesso presenti all'esordio della infezione, talora precoci ed esclusivi in molti pazienti paucisintomatici e che possono persistere a distanza dalla guarigione anche virologica.

Dal 45 al 60% dei pazienti COVID-19 presentano all'esordio iniziale iposmia/anosmia più o meno associata a disgeusia o raramente ad ageusia. Più frequentemente i pazienti lamentano tosse secca stizzosa raramente produttiva nelle fasi iniziali associata a faringodinia e iniziale transitoria disfagia, più raramente disfonia. Questo dato clinico è confermato da numerosi studi internazionali ed indica il possibile danno neuronale diretto o indiretto a carico del nervo olfattorio e quindi interessare il sistema nervoso centrale.

La prevalenza dei disturbi di gusto e olfatto nei pazienti affetti da COVID-19 è attualmente stimata rispettivamente intorno al 41.0% e 38.2%. Le evidenze ad oggi disponibili orientano per un miglioramento spontaneo dei disturbi olfattivi in circa il 50-60% dei guariti mentre altri lavori riportano un recupero completo dell'olfatto solo nel 11.5% dei soggetti. In coloro in cui residua una disfunzione, più o meno grave, di olfatto e gusto è stata dimostrata una riduzione della qualità di vita assieme alla necessità di adottare alcune misure pratiche.

Criteri di invio a valutazione specialistica ORL

Risposta positiva agli items specifici del questionario:

- per compromissione olfatto (persistenza oltre 45 gg dalla guarigione clinica)
- disturbi dell'equilibrio

Protocollo a cura dello specialista

- visita ORL
- endoscopia VADS
- esame vestibolare (eventuale valutazione congiunta con neurologo).

6.5 Interessamento renale

In letteratura il rene è riportato come uno dei possibili organi target per il virus SARS- CoV-2. Alcuni studi post-mortem hanno documentato che gli antigeni virali sono presenti a livello del tubulo renale, inoltre i recettori a cui si lega fanno parte del sistema Renina – Angiotensina – Aldosterone (SRAA) presenti a livello del rene.



I meccanismi attraverso i quali il virus può danneggiare il rene sono almeno di due tipi:

- **in maniera diretta** (in studi autoptici è stata dimostrata la presenza del virus a livello renale, sia nelle cellule tubulari che nelle cellule epiteliali del glomerulo)
- **immunomediato.**

Le citochine e i mediatori della flogosi possono danneggiare il parenchima renale sia direttamente sia indirettamente attraverso ipossia, shock e rabdomiolisi (molti pazienti con COVID-19 presentano segni di danno muscolare, testimoniato da un aumento delle CPK a livello ematico). Il rischio di infezione da coronavirus nei pazienti in dialisi sembra maggiore ma non è attualmente chiaro come questa infezione possa pesare in termini di prognosi sui pazienti in dialisi.

Per il follow-up occorre fare riferimento a due gruppi di pazienti con pregressa malattia COVID 19 :

A) soggetti che hanno sviluppato un danno renale acuto in corso di infezione da COVID 19

B) soggetti che al momento dell'insorgenza della patologia COVID-19 avevano già un danno renale per i quali è possibile una evoluzione in termini di progressione del danno renale rispetto ai parametri di partenza..

Criteria di invio a valutazione specialistica nefrologica pazienti gruppo A

Pazienti con eGRF <60 ml/min e/o valori di proteinuria >300 mg/gr creatinina, controllato su due campioni urinari

Criteria di invio a valutazione specialistica nefrologica pazienti gruppo B

Peggioramento significativo con evoluzione dallo stadio 3A ad uno stadio inferiore e/o variazione significativa della proteinuria (valore di proteine urinarie/gr di creatinina urinaria) rispetto ai valori basali.

Protocollo a cura dello specialista pazienti gruppo A

- visita nefrologica e, a giudizio medico
- ecografia renale
- biopsia renale

Lo specialista procede direttamente alla richiesta e alla prenotazione degli esami e si fa carico del percorso del paziente:

- Il paziente con trapianto d'organo guarito da COVID-19 va riferito al centro trapianto o all'



ambulatorio nefrologico dei trapianti di riferimento.

- *Il paziente già in trattamento HD e DP clinicamente guarito da COVID-19 va indirizzato al centro Dialisi di riferimento.*

6.6 Diabete

Esistono evidenze che COVID19 potrebbe favorire lo sviluppo di diabete dovuto a deficit di secrezione insulinica, accompagnato anche da chetosi, per un danno beta-cellulare diretta da parte del virus. Infatti:

- *ACE2 (target di SARS-CoV2) è espresso dalle beta cellule pancreatiche*
- *Il virus della SARS, strutturalmente simile a SARS-CoV2, è in grado di determinare distruzione delle beta cellule pancreatiche*
- *Sono stati segnalati vari casi di diabete con chetoacidosi insorto in corso di COVID-1*

L'effetto clinico del danno beta-cellulare potrebbe manifestarsi anche a distanza di tempo dalla guarigione da COVID19, con l'insorgenza di un diabete insulino-deficiente con tendenza alla chetosi, anche in assenza di autoimmunità anti-beta cellulare.

Per questo motivo, nei pazienti non diabetici con pregresso COVID19, è raccomandata l'esecuzione periodica (semestrale) dell'emoglobina glicata come test di screening per il diabete incidente a cura del MMG per i 24 mesi successivi.





6.7 Interessamento della Tiroide

I dati sperimentali e clinici attualmente disponibili suggeriscono che COVID-19 possa associarsi a patologia tiroidea, per danno tireocitario diretto o per innesco di una tiroidite. Infatti:

- ACE2 (target di SARS-CoV2) è espresso dai tireociti
- Il virus della SARS, strutturalmente simile a SARS-CoV2, è in grado di determinare danno tiroideo esteso
- Sono stati segnalati casi di tiroidite subacuta, ipotiroidismo o ipertiroidismo insorti in corso di COVID19.

L'effetto del danno tiroideo potrebbe manifestarsi anche a distanza di tempo dalla guarigione da COVID19, con l'insorgenza di ipotiroidismo.

Per questo motivo, nei pazienti senza patologia tiroidea nota e con pregresso COVID19, è raccomandabile l'esecuzione periodica del TSH (reflex); solo in presenza di valore del TSH alterato verranno dosati automaticamente dal laboratorio FT3 ed FT4.

6.8 Riabilitazione

I pazienti COVID-19 più gravi presentano spesso un quadro sindromico caratterizzato da atrofia muscolare e neuro miopatia di lento recupero funzionale, associato alla disfunzione respiratoria. Inoltre vi può essere interessamento del sistema nervoso centrale e periferico legato al neurotropismo del SARS-CoV-2, con conseguente grave decondizionamento. Significative e frequentemente presenti le alterazioni della coscienza e delle funzioni neuropsicologiche, con quadri di disabilità polimorfi. In questo contesto si colloca la Critical Illness Myopathy-CIM, quadro di grave atrofia muscolare fino alla tetraplegia, con necrosi delle cellule muscolari, mentre l'interessamento del sistema nervoso è quello di una degenerazione assonale che coinvolge i nervi periferici, sia motori che sensitivi (Critical Illness Polyneuropathy – CIP) per eventi lesivi massivi.

Da un punto di vista clinico, la CRIMYNE sembra essere un continuum variabile da situazioni in cui la sintomatologia è silente (e l'alterazione rilevabile solo con studi elettrofisiologici), a situazioni di affaticabilità, paresi o completa paralisi flaccida, con riduzione o assenza dei principali riflessi osteo-tendinei, fino alla tetraplegia.

La debolezza muscolare diffusa, spesso associata a visibile atrofia, è la prima caratteristica clinica a presentarsi ed è sempre la più importante. Essa di solito è riferita agli arti, più spesso agli arti inferiori, con frequente caduta del piede per paralisi bilaterale o monolaterale dei nervi peronei, in alcuni casi come disturbo di lieve entità, in altri grave fino alla paraplegia o alla tetraplegia completa. I muscoli della faccia sono in genere risparmiati, in particolare quelli che presiedono ai movimenti oculari estrinseci, tuttavia spesso sono presenti disturbi della deglutizione. La fatica riferita da parte del paziente è tipicamente di origine centrale.

Criteria per invio a valutazione riabilitativa

- *Pazienti con pregresso quadro severo di COVID-19 che ha richiesto il ricovero e presenza di esiti invalidanti*
- *Pazienti con debolezza muscolare diffusa agli arti e segni di atrofia*

Presenza in carico riabilitativa

In relazione al quadro clinico viene individuato il setting riabilitativo appropriato, secondo il PRI multi professionale in base alla valutazione, a giudizio clinico, di:

- *Indice di Barthel (mod. sec. Shah) per valutazione autonomia funzionale*
- *Scala di Borg per dispnea*



- *Tolleranza allo sforzo 6min (WT), o SPPB o 1min. Sit to Stand, con calcolo del Physiologic cost Index*
- *Test di Pfeiffer per valutazione funzioni cognitive,*
- *WHODAS rev.2 per valutazione qualità di vita*
- *Scala MRC per valutazione forza muscolare rilevata su muscoli chiave (3distretti per arto)*
- *VAS dolore*
- *Scala di Hamilton per rilievo dell'ansia/Depressione in disturbo post-traumatico da stress PTSD*



6.9 Complicanze infettive post COVID

L'impegno respiratorio e sistemico in corso di infezione da SARS-CoV2, la linfopenia indotta dal virus, l'utilizzo di approcci invasivi (es. ventilazione invasiva, posizionamento di accessi venosi centrali e/o cateteri vescicali) per la gestione dei casi gravi di infezione, le conseguenze nutrizionali dell'infezione, rappresentano potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze infettive anche dopo il superamento della fase acuta di COVID-19. Inoltre, l'utilizzo di terapie immunosoppressive/immunomodulanti (es. steroidi ad alto dosaggio, inibitori del recettore dell'IL-6, inibitori dell'IL-1, JAK inibitori, TNF inibitori) talvolta proposto per il trattamento di forme moderate/severe di COVID-19, può teoricamente predisporre alla riattivazione di infezioni latenti.

Tutti i pazienti arruolati saranno sottoposti a consulenza infettivologica.

Nel follow up successivo, i pazienti saranno risottoposti a valutazione dell'infettivologo a giudizio dello specialista che lo ha preso in carico.

Criteria per invio a valutazione specialistica infettivologica

- Presenza di episodi febbrili
- Presenza di leucocitosi, incremento indici di flogosi o ipertransaminasemia di ndd agli esami di screening
- Trattamento durante il ricovero con farmaci immunosoppressori/immunomodulanti (steroidi ad alto dosaggio, inibitori IL-1, IL-6, JAK, TNF) (valutazione infettivologica per monitoraggio eventuale riattivazione infezioni latenti)
- Pazienti che hanno presentato nuovo riscontro di positività HBsAg, Abanti HCV e/o HCV-RNA, test HIV+, test quantiferon positivo o indeterminato (valutazione infettivologica per inquadramento, se non ancora effettuata).

Protocollo a cura dell'infettivologo

- visita infettivologica
e, a giudizio clinico
- nel paziente che ha effettuato farmaci immunosoppressori/immunomodulanti (steroidi ad alto dosaggio, inibitori IL-1, IL-6, JAK, TNF):
 - (a) se test quantiferon e/o Mantoux non effettuati durante il ricovero o effettuati con risultato negativo/indeterminato, ripetere test quantiferon. Se positivo,
 - (b) se paziente HBsAg e/o HBcAb positivo: prelievo per HBsAg, HBV-DNA,
 - (c) AST, ALT, bilirubina



- (d) se paziente HCV-RNA+: prelievo per funzionalità epatica completa e attivazione percorso per valutare inizio trattamento HCV
- (e) monitoraggio clinico per riattivazioni infezioni latenti (es. HSV, VZV)
- (f) nei soggetti nati in America Latina continentale o nati da madre nata in America Latina continentale: Sierologia per *Trypanosoma cruzi*
- (g) in migranti da paesi a basse risorse e italiani di età maggiore di 65 anni: sierologia per *Strongyloides* e coprocultura per *Strongyloides* (feci fresche).
- (h) valutare indicazione a profilassi per TB latente e/o monitoraggio clinico

Lo specialista procede direttamente alla richiesta e alla prenotazione degli esami e si fa carico del percorso del paziente in condivisione con il MMG.

I soggetti per i quali non emerge una diagnosi di patologia infettiva vengono riaffidati al MMG, salvo comparsa di sintomatologia successiva che potrà richiedere l'invio a nuova valutazione.

Dal punto di vista infettivologico, si sottolinea inoltre l'importanza della raccolta e conservazione di campioni di siero durante il follow-up al fine di monitorizzare nel tempo l'evoluzione dei titoli anticorpali (IgG, IgM, IgA) per SARS-CoV-2.





6.10 Sindrome post-terapia intensiva (PICS) e ambulatorio “Post-Intensive Care Clinics”

La sindrome Post-Terapia Intensiva (PICS-Post Intensive Care Syndrome) descrive un insieme di disturbi fisici, cognitivi e psicologici persistenti che in letteratura sono indicati come presenti nel 56% dei pazienti a 12 mesi dopo una ventilazione prolungata.

I singoli sintomi possono essere riconosciuti come a se stanti senza che la sindrome comprensiva venga identificata.

Il problema della Sindrome Post-Terapia Intensiva non è nuovo seppure ancora molto poco studiato anche se negli ultimi anni le possibilità di sopravvivenza nelle gravi malattie acute, come il trauma, la insufficienza respiratoria, i grandi interventi chirurgici sono aumentate progressivamente.

Nel corso della pandemia COVID-19 circa il 10% della popolazione interessata dalla infezione ha richiesto il ricovero in una terapia intensiva e molti di questi pazienti hanno sviluppato una sindrome post-terapia intensiva e attualmente sono già sottoposte a follow-up post-intensivo. La caratteristica principale dei pazienti COVID-19 trattati in TI riguarda la presenza di polmonite che conduce al quadro di ARDS richiedendo quindi trattamento con alti flussi di ossigeno, ventilazione non invasiva fino alla ventilazione invasiva.

L'altra conseguenza riguarda l'impiego prolungato di farmaci sedativi e analgesici per favorire la compliance verso i vari sistemi di ventilazione, l'impiego dei farmaci previsti dai protocolli terapeutici specifici, la contestualità di complicanze ad es. la polmonite batterica, la necrosi tubulare acuta renale, forme di cardiomiopatie acute, tromboembolismo polmonare, neuropatia del paziente critico, varie forme di delirio.

Le attività di follow-up post-intensivo quindi interessano soprattutto le persone sopravvissute alle forme gravi di insufficienza respiratorie e ai lunghi periodi di svezzamento resi ancora più complessi da forme di neuromiopia acquisite, terapie sostitutive renali, tromboembolismo polmonare, trattamenti ECMO. I soggetti COVID-19 in sintesi sono risultati tendenzialmente più esposti ad una degenza media in TI superiore di 3 giorni rispetto a quella della popolazione TI non COVID e questo aspetto aumenta il rischio di sviluppare la sindrome stessa.

Sulla base di questi elementi si ritiene opportuno, anche in linea con i dati della letteratura, realizzare un percorso dedicato di follow-up per i pazienti a rischio per lo sviluppo della sindrome individuati in riferimento ai seguenti fattori di rischio per sviluppo di PICS:

- Fragilità all'ammissione (uguale o maggiore al grado medio al Clinical Frailty Scale

CSHA)

- *Disfunzione multiorgano*
- *Durata della ventilazione meccanica invasiva (IMV) o non-invasiva (NIV) > 7 gg*
- *Degenza in ICU > 10 gg*
- *Quadro di delirium durante il ricovero*
- *Neuromiopia del paziente critico*

Tali pazienti, dopo una prima visita effettuata secondo le modalità previste nel presente documento verranno inviati ai vari specialisti

Protocollo multispecialistico

- *Valutazione funzionale completa*

Sulla base della valutazione clinica del medico responsabile del percorso dedicato e dalle valutazioni infermieristiche viene definito il programma di follow-up con eventuale richiesta di approfondimenti diagnostici e/o facilitando la presa in carico da parte degli altri specialisti individuati a giudizio clinico (Psichiatra, Psicologo, Pneumologo, Cardiologo, Geriatria, Neurologo Otorinolaringoiatra, Infettivologo, Audiologo, Neurofisiopatologo, Gastroenterologo Nefrologo, Ortopedico, Fisiatra, Fisioterapista, Nutrizionista, ecc.)



7. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Follow-up dei pazienti clinicamente guariti da COVID-19 Percorsi diagnostici multidisciplinari: primi Indirizzi - Delibera_n.938_del_20-07-2020-Regione Toscana

Wadman, M., Couzin-Frankel, J., Kaiser, J., Maticic, C. (2020). A rampage through the body. *Science*, 368(6489), 356-360.

Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., ... Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 18-22.

Ellul, M. et al. (2020). Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*, 19(9), P767-783.

Almeria, M., Cejudo, J. C., Sotoca, J., Deus, J., Krupinski (2020). Cognitive Profile Following COVID-19 infection: Clinical predictor leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behavior & Immunity - Health*, 9, 100163.

Helms, J. et al. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection *New England Journal of Medicine*, 382, 2268-2270.

Ardila A., Lahiri D., (2020). Executive dysfunction in COVID-19 patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome* 14(5), 1377-1378.

Sumner, C., Parton, A., Nowicky, A. V., Kishore, U. Gidron, y (2011). Hemispheric lateralisation and immune function: A systematic review of human research. *Journal of Neuroimmunology*, 240-241, 112

Hawryluck L. SARS control and psychological effect of quarantine, Toronto, Canada. *Emerg. Infect. Dis.* 2004
Biofeedback e Psicosomatica, aut- Giuseppe Sacco- Donato testa . Ed. Franco Angeli

I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele- Gruppo San Donato, *Ansia e Depressione nei pazienti post COVID-19*, 04/08/2020- associato allo studio sulla rivista scientifica *BRAIN, Behavior and Immunity*, coordinato dal prof. Francesco Benedetti.

Xiang P, Xu XM, Gao LL, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus Disease with Encephalitis. *ChinaXiv*, T202003 (2020), p. 00015 http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm

Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020 Apr 10

Moriguchi T, Harii N, Goto J et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr 3

Zhao K, Huang J, Dai D et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20035105v1.full.pdf> (article published online)

Zhao H, Shen D, Zhou H et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020

Bernetti A, Ceravolo MG, Mcapecci, Lavezzi, Negrini S, Zampolini M. Covid 19 Assistenza riabilitativa e Teleriabilitazione *Eur J Phys Rehabil Med* 2020 apr 3 Article online 1

Bettger JP, Thoumi A, Marquevich V, De Groot W, Battistella LR, Imamura M, et al. COVID-19: maintaining essential rehabilitation services across the care continuum. *BMJ Global Health.* 2020;5(5):e 002670

Fan E, Cheek F, Chon Let Al An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The diagnosis of intensive care unit acquired weakness in adults *Am.J. Respir. Crit. Care Med* 2014;190: (12) 1437-46. 5.

Gitkind Al, Levin S, Dohle C, Herbold J, Thomas M, Oh-Park M, et al. Redefining Pathways into Acute





Rehabilitation During the COVID-19 Crisis. PM & R 2020. DOI: 10.1002/pmjr.12392

Khan F, Amatya B. Medical rehabilitation in pandemics: towards a new perspective. J Rehabil Med 2020; 20: jrm00043.

Kiekens C, Boldrini P, Andreoli A, Avesani R, Gamna F, Grandi R, Lombardi F, Lusuardi M, Molteni, Perboni FA, Negrini S. Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. Eur J Phys Rehabil Med 2020 apr 15. Article online. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06305-4

Li J. Effect and enlightenment of rehabilitation medicine in COVID-19 management. Eur J Phys Rehabil Med 2020 apr 24. Article online DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06292-9

Sheehy LM. Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19. JMIR public health and surveillance. 2020;6(2):e19462. <http://dx.doi.org/10.2196/19462>

Singh R, Burn J, Sivan M. The impact of COVID-19 on Rehabilitation Services and activities- Letter to the editor in response to Official Document of SIMFER. Eur J Phys Rehabil Med 2020 apr 15 Article online DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06296-6

Società Italiana di Medicina fisica e Riabilitativa (SIMFER). "Indicazioni ad interim per la protezione di utenti ed operatori sanitari negli interventi di medicina fisica e riabilitativa in setting ambulatoriale e domiciliare nel post-emergenza COVID-19". Versione del 24.04.2020 <https://www.simfer.it/indicazioni-ad-interim-per-la-protezione-di-utenti-e-operatori-sanitari-negli-interventi-di-medicina-fisica-e-riabilitativa-in-setting-ambulatoriale-e-domiciliare-nel-post-emergenza-covid19/>

Thornton J. Covid-19: the challenge of patient rehabilitation after intensive care. Bmj.2020;369:m1787.<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1787>

WHO Disability Consideration during the COVID outbreak.26 march 2020 <https://www.who.int/publications-detail/disabilityconsiderations-during-the-covid-19-outbreak>

Bacherini D, Biagini I, Lenzetti C, Virgili G, Rizzo S, Giansanti F. The COVID-19 Pandemic From an Ophthalmologist's Perspective. Trends Mol Med; 2020 Jun; 26(6):529-531. doi: 10.1016/j.molmed.2020.03.008. Epub 2020 Apr 6 COVID-19 and the eye. Ophthalmic and Physiological Optics ISSN 0275-5408

Agyeman A A, Chin K L, Landersdorfer C B, Liew D & Ofori-Asenso, R. (2020, June). Smell and Taste Dysfunction in Patients With

COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. In Mayo Clinic Proceedings. Elsevier

Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Menegaldo A, et Al. (2020). Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery

Chary E, Carsuzaa F, Trijolet J P, Capitaine A L, Roncato-Saberan M, Fouet K et Al. (2020). Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. American Journal of Rhinology & Allergy, 1945892420930954

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

Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN (2020). Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic—an observational cohort study. Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 49, 1-6

- Paderno A, Schreiber A, Grammatica A, Raffetti E, Tomasoni M, Gualtieri T, Redaelli De Zinis LO (2020, May). *Smell and taste alterations in Covid 19: a cross sectional analysis of different cohorts. In International Forum of - Allergy & Rhinology*
- Busico M, das Neves A, Carini F, M. Pedace M et Al. *Follow-up program after intensive care unit discharge. Med Intensiva. 2019;43(4):243-254*
- Cassiano T, Regis G. *Post-intensive care outpatient clinic: is it feasible and effective? A literature review Rev Bras Ter Intensiva. 2018 Jan-Mar; 30(1): 98–111. doi: 10.5935/0103-507X.20180016*
- Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version DAS-Taskforce 2015. *Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Ger Med Sci. 2015; 13: Doc19. Published online 2015 Nov 12. doi: 10.3205/000223*
- Romagnoli S, Peris A, de Gaudio AR, Geppetti P. *SARS-CoV-2 and COVID-19: between pathophysiology complexity and therapeutic uncertainty. Physiol Rev. 2020 Jun 4. doi: 10.1152/physrev.00020.2020. Online ahead of print*
- Shigeaki I, et Al. *Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions Acute Med Surg. 2019 Jul; 6(3): 233–246. Published online 2019 Apr 25. doi: 10.1002/ams2.415*
- Wade D. et Al. *Providing psychological support to people in intensive care: development and feasibility study of a nurse-led intervention to prevent acute stress and long-term morbidity. BMJ Open. 2018; 8(7): e021083. Published online 2018 Jul 23. doi: 10.1136/bmjopen-2017- 021083*

8. Lista di distribuzione

U.O.C Cardiologia-Utic – Enna
U.O.C. Malattie Infettive- Enna
U.O.C Neurologia Enna
U.O.S.D. Nefrologia- Dialisi Enna
UOC Medicina Enna
U.O.S.D Oculistica Enna
U.O.S.D Otorinolaringoiatria Enna
U.O.S.D. Fisiatria Enna

9. Allegati

Allegato 1 Questionario anamnestico long Covid
Allegato 2 Panel esami ematochimici long Covid
Allegato 3 Questionario PHQ9 depressione

