

Journal of Biomedical Practitioners

JBP

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

Titolo articolo / Article title:

Analisi epidemiologica sull'immunità da SARS-CoV-2 in un campione di soggetti residenti nella capitale romana

Epidemiological analysis on immunity from SARS-CoV-2 virus in subjects from Rome, Italy

Autori / Authors: M. Cupellaro*, K. Margiotti*, S. Emili, A.

Mesoraca, C. Giorlandino (* Questi autori hanno contribuito in egual misura)

Pagine / Pages: 26-35, N.1, Vol.4 - 2020

Submitted: 23 April 2020 – *Revised:* 29 May 2020 – *Accepted:* 4 April

2020 – *Published:* 30 June 2020

Contatto autori / Corresponding author:

Katia MARGIOTTI, katia.margiotti@artemisia.it

Open Access journal – www.ojs.unito.it/index.php/jbp – ISSN 2532-7925



Opera distribuita con Licenza Creative Commons.

Attribuzione – Condividi allo stesso modo 4.0 Internazionale.

Questa Rivista utilizza il [Font EasyReading®](https://www.easyreading.com/), carattere ad alta leggibilità, anche per i dislessici.

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

Direttore responsabile/Editor in chief: Francesco Paolo SELLITTI

Direttore di redazione/Editorial manager: Antonio ALEMANNI, Luca CAMONI

Comitato di redazione/Editorial team:

Editors: Antonio ALEMANNI, Mario CORIASCO, Simone URIETTI, Annamaria VERNONE, Sergio RABELLINO, Francesco SCIACCA, Luciana GENNARI, Patrizia GNAGNARELLA, Alessandro PIEDIMONTE, Luca CAMONI, Manuela GIACOMELLI, Andrea MASINO

Journal manager e ICT Admin: Simone URIETTI, Annamaria VERNONE

Book manager: Francesco P. SELLITTI

Graphic Design Editor Francesco P. SELLITTI, Mario CORIASCO, Sergio RABELLINO, Andrea MASINO

Comitato scientifico/Scientific board:

Prof. Roberto ALBERA	Prof. Federico D'AGATA	Prof. Daniela MESSINEO
Dott. Massimo BACCEGA	Dott. Laura DE MARCO	Dott. Sergio MODONI
Dott. Alberto BALDO	Dott. Patrizio DI DENIA	Dott. Alfredo MUNI
Prof. Nello BALOSSINO	Dott. Chiara FERRARI	Dott. Grazia Anna NARDELLA
Prof. Paolo BENNA	Prof. Diego GARBOSSA	Dott. Salvatore PIAZZA
Prof. Mauro BERGUI	Dott. Luciana GENNARI	Prof. Lorenzo PRIANO
Dott. Salvatore BONANNO	Dott. Ramon GIMENEZ	Ing. Sergio RABELLINO
Prof. Ezio BOTTARELLI	Dott. Gianfranco GRIPPI	Dott. Fabio ROCCIA
Prof. Gianni Boris BRADAC	Prof. Caterina GUIOT	Dott. Saverio STANZIALE
Dott. Gianfranco BRUSADIN	Prof. Leonardo LOPIANO	Dott. Lorenzo TACCHINI
Dott. Luca CAMONI	Prof. Alessandro MAURO	Prof. Silvia TAVAZZI
Prof. Alessandro CICOLIN	Dott. Cristian MAZZEO	Dott. Ersilia TROIANO
Dott. Mario Gino CORIASCO	Prof. Aristide MEROLA	Dott. Irene VERNERO

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

SOMMARIO / TABLE OF CONTENTS Numero 1, Volume 4 - 2020

1	<i>Dolore cervicale in pazienti con disordini temporomandibolari</i> <i>Cervical pain in patients with temporomandibular disorders</i>	M. Ragonesi
12	<i>Utilizzo dell'olio extravergine d'oliva (EVOO) nel trattamento di un'ulcera traumatica nel cavo orale. Un case report</i>	
19	<i>Use of Extra Virgin Olive Oil (EVOO) in the treatment of traumatic ulcers. A case report</i>	A. Sinesi, C. Casu, S. Cefola, R. Damato, G. Orrù
26	<i>Analisi epidemiologica sull'immunità da SARS-CoV-2 in un campione di soggetti residenti nella capitale romana</i> <i>Epidemiological analysis on immunity from SARS-CoV-2 virus in subjects from Rome, Italy</i>	M. Cupellaro, K. Margiotti, S. Emili, A. Mesoraca, C. Giorlandino
36	<i>Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA): valutazione della disfagia e gestione degli aspetti nutrizionali</i> <i>Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): dysphagia assessment and nutritional aspects management</i>	A. Bua, L. U. Collovà, A. Lombino, A. Petronaci, D. Sprini

56	<i>Implementazione e ottimizzazione di un protocollo per l'imaging ibrido a bassa dose con tomografia ad emissione di fotone singolo, studio preliminare</i> <i>Preliminary low-dose hybrid imaging protocol scan optimization in single photon emission computed tomography</i>	R. Rinaldi, L. Camoni
71	<i>Terapia non farmacologica dell'insonnia: igiene del sonno e restrizione a confronto</i> <i>Non pharmacological therapy for insomnia: a comparison between sleep hygiene and sleep restriction</i>	A. Cicolin, A. Giordano
87	<i>Utilità clinica dei fattori di crescita nel plasma ricco di piastrine (PRP). Analisi dell'efficacia di differenti metodi di preparazione</i> <i>Clinical utility of growth factors in platelet rich plasma (PRP). Analysis of the effectiveness of different preparation methods</i>	V. Cunsolo, V. Luti, F. Fossi, C. Grossini, V. Fulgido, I. Cipollini, A. Marzo, R. Saccardi

Analisi epidemiologica sull'immunità da SARS-CoV-2 in un campione di soggetti residenti nella capitale romana

Epidemiological analysis on immunity from SARS-CoV-2 virus in subjects from Rome, Italy

Marina Cupellaro^{1*}, Katia Margiotti^{2*}, Sabrina Emili¹, Alvaro Mesoraca²,
Claudio Giorlandino^{1,2}

¹ALTAMEDICA, Dipartimento di Biochimica, Artemisia S.p.A., Viale Liegi 45, 00198 Roma, Italia

²ALTAMEDICA, Laboratorio di Genetica Umana, Artemisia S.p.A., Viale Liegi 45, 00198 Roma, Italia

* Questi autori hanno contribuito in egual misura

Contatto autori: Katia MARGIOTTI – katia.margiotti@artemisia.it

N. 1, Vol. 4 (2020) – 26:35

Submitted: 23th April 2020

Revised: 29th May 2020

Accepted: 4th June 2020

Published: 30th June 2020

Think green before you print



Riassunto

Nel presente lavoro, abbiamo analizzato i risultati derivanti dall'uso di due test rapidi per la valutazione della risposta anticorpale al virus SARS-CoV-2, con lo scopo di verificarne la percentuale di soggetti esposti all'infezione e lo stato di immunità per l'infezione da virus SARS-CoV-2. Valutazioni relative alla sieroprevalenza del COVID-19 sono importanti per definire i parametri epidemiologici di questa malattia.

Abbiamo analizzato quindi i dati derivanti da 617 soggetti, residenti nell'area geografica di Roma, sottoposti a test rapido in grado di rilevare la presenza di anticorpi specifici di classe IgM ed IgG diretti verso il virus SARS-CoV-2.

Sono risultati positivi al test 31 su 617 campioni analizzati: il 90% (28/31) era positivo sia alle IgM che alle IgG, mentre il 3% (1/31) era positivo alle sole IgG, ed il 7% (2/31) alle sole IgM. Possiamo concludere che la prevalenza degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 nell'area geografica considerata era del 5% (31/617). Mentre si osserva che al momento solo lo 0.16% (1/617) dei soggetti è portatore di una immunità acquisita indicata dalla presenza delle sole IgG.

Lo studio, anche se limitato nella sola capitale romana dimostra la possibilità di stimare e meglio comprendere la progressione di questa pandemia.

Parole chiave: COVID-19, SARS-CoV-2 virus, anticorpi IgM, IgG

Abstract

In the present study, we analyzed results from two rapid tests to evaluate the serological response to SARS-CoV-2 to assess the percentage of patients exposed to this viral infection and their relative humoral response status. The assessment of SARS-CoV-2 seroprevalence is essential for defining the epidemiological parameters of COVID-19 disease.

We analyzed data from 617 subjects from the geographical area of Rome that underwent a rapid test to detect SARS-CoV-2 antibodies.

Thirty-one out of 617 samples were positive. Among these, 90% (28/31) were positive for both IgM and IgG, while 3% (1/31) were positive for IgG only and 7% (2/31) for IgM only. We conclude that the prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in this specific geographic area was 5% (31/617) in the first week of April, and that 0.16% (1/617) of the analyzed subjects were carrying acquired immunity, as indicated by the presence of IgG only.

While limited to the area of Rome, this study proves the possibility for better understanding the progression of this pandemic through the use of antibody titers.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 virus, IgM, IgG antibodies.

Introduzione

Il 31 dicembre del 2019 la Cina ha segnalato i primi casi di polmonite ad eziologia ignota a Wuhan, la capitale della provincia di Hubei. Il virus responsabile è risultato essere un betacoronavirus, strettamente correlato alla grave sindrome respiratoria acuta coronavirus (SARS-CoV-1) del 2003 e simile ai Sarbecovirus isolati dai pipistrelli (Wu et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Esso è stato quindi chiamato SARS-CoV-2 e la malattia che causa è stata chiamata COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). Sono stati sviluppati diversi protocolli quantitativi basati sul metodo della "quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction" (qRT-PCR) in grado di identificare l'RNA del virus SARS-CoV-2 (Chu et al., 2020; Corman et al., 2020).

Tali protocolli sono stati approvati dai Centri per la prevenzione ed il controllo delle malattie il CDC statunitense, e dall'Ospedale Charitè di Berlino, ed oggi sono ampiamente impiegati per diagnosticare la malattia COVID-19.

Tuttavia, stimare la prevalenza dell'infezione nelle diverse aree geografiche è difficile considerando solo i dati ad oggi maggiormente disponibili, cioè quelli basati sull'analisi del tampone oro-faringeo mediante qRT-PCR, in grado di indicare la presenza o meno dell'RNA del virus SARS-CoV-2. Infatti, pazienti diagnosticati con test basati sul metodo qRT-PCR non forniscono informazioni utili sulle infezioni risolte.

Inoltre, la maggior parte dei pazienti analizzati mediante questi test sono malati con sintomatologia molto severa, mentre la maggior parte degli individui infettati dal virus SARS-CoV-2 sembra essere asintomatica o lievemente sintomatica, e quindi tale popolazione non si è mai sottoposta ad alcun test diagnostico.

Nel presente lavoro, abbiamo analizzato i risultati derivanti dall'uso di due test rapidi utilizzati per valutare la risposta anticorpale nella popolazione in studio, con lo scopo di valutare la percentuale di soggetti entrati a contatto con il virus SARS-CoV-2, e lo stato di immunità per l'infezione della popolazione in studio.

Da metà marzo a metà aprile, 2020 sono stati esaminati nei laboratori di Altamedica di Roma, un campione di 617 soggetti tutti residenti nella capitale romana.

Materiali e metodi

Popolazione dello studio

Abbiamo analizzato i dati del test sierologico effettuato su una casistica di 617 soggetti che da metà marzo fino a metà aprile, 2020 ha contattato volontariamente il centro diagnostico Altamedica di Roma. La popolazione è residente nei quartieri di Roma Nord, Est, Sud, Ovest e Centro, ed è composta da soggetti asintomatici, che quindi al momento del prelievo non manifestavano alcun sintomo, e da soggetti sintomatici che al momento del prelievo riportavano sintomi quali febbre, tosse, anosmia.

Un campione di sangue intero è stato prelevato al domicilio del soggetto richiedente il test da parte del personale sanitario del laboratorio di Altamedica, di Roma. Tutti i 617 soggetti al momento del prelievo hanno risposto ad un questionario informativo e triage per valutare il SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment). Lo studio è stato condotto con il consenso di tutti i partecipanti, così come da disegno approvato dal Comitato Etico interno di Altamedica laboratori, Artemisia S.p.A.

Analisi qualitativa anticorpi IgM&IgG

L'analisi qualitativa degli anticorpi IgM e IgG è stata eseguita analizzando il campione di sangue intero prelevato al domicilio del paziente ed immediatamente trasportato in provette prive di anticoagulante nei laboratori di Altamedica.

Per valutare la presenza di IgM e IgG specifiche sono stati utilizzati 2 diversi kit diagnostici per tutta la popolazione analizzata, sono test di tipo rapido basati entrambi sulla immunocromatografia il "Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test" prodotto da Hangzhou Realy Tech Co., Ltd. (Validazione CE/79 e registrazione 1923329), ed il "COVID 19 IgG/IgM RAPID TEST" prodotto da Zhezhong Orient Gene Biotech Co Ltd.

Entrambi consentono il rilevamento della risposta anticorpale a seguito dell'infezione da virus SARS-CoV-2, mediante l'utilizzo combinato di anticorpi Coronavirus 19 anti-IgM-IgG come dimostrato da recente pubblicazione (Li et al., 2020).

Analisi della PCR, del'IL-6, e del D-Dimero

Il dosaggio del D-dimero è effettuato mediante un test automatico altamente sensibile il VIDAS® D-Dimer Exclusion™ (bioMérieux) per la determinazione immunoenzimatica dei prodotti di degradazione della fibrina nel plasma umano.

Il dosaggio della proteina C-reattiva (PCR) viene effettuato mediante il sistema BN ProSpec® (Siemens Healthineers) basato su tecnologia nefelometrica. Infine, il dosaggio della IL-6 si basa sul metodo ELISA (Human IL-6 ELISA KIT, Elabscience).

Risultati e Discussione

Sono stati studiati 617 soggetti, uniformemente distribuiti tra uomini e donne (49 vs 51%), l'età ed il sesso è riportato in dettaglio nella Tabella I.

Sono stati utilizzati due diversi test rapidi il "Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test" ed il "COVID 19 IgG/IgM RAPID TEST", con lo scopo di aumentare l'attendibilità del test sierologico, nello specifico non si sono riscontrate incongruenze tra i due test in uso. Per tutti i 617 soggetti analizzati vi era una concordanza del 100% dei risultati per entrambi i kit utilizzati.

Inoltre, allo scopo di valutare lo stato infiammatorio del paziente al momento del test, si effettua l'analisi della proteina c-reattiva (PCR) e dell'interleuchina 6 (IL-6), mentre per escludere la presenza di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare si è analizzata il D-Dimero, come riferito dalla recente letteratura internazionale (Ling, 2020; Ulhaq & Soraya, 2020).

Tutti i 617 soggetti hanno risposto ad un questionario informativo (Tabella supplementare I) e triage (Tabella supplementare II) per valutare il SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment). Nessun soggetto presentava condizioni critiche (SOFA score > 1).

Il diagramma in Figura 1 descrive la distribuzione della popolazione in studio. Come si evince dai risultati riportati in tabella II, solo il 5% (31/617) dei soggetti analizzati è venuto a contatto con il virus SARS-CoV-2, mentre il 95% (586/617) non ha sviluppato immunità.

Sono risultati positivi ad entrambi i test, 31 su 617 campioni analizzati, in particolare il 90% (28/31) era positivo sia alle IgM che alle IgG, mentre il 3% (1/31) era positivo alle sole IgG, ed il 7% (2/31) alle sole IgM (Tabella II).

Come già noto in letteratura (Chen et al. 2020; Wang et al. 2020), anche i nostri dati confermano che l'infezione viene contratta più spesso da individui di sesso maschile che femminile con un rapporto di circa 65% vs 35% (20 maschi e 11 femmine)" (Tabella III).

Inoltre, nel 55% dei soggetti che hanno contratto il virus il quadro clinico che ha accompagnato l'infezione risulta essere negativo (55 % asintomatici vs 45 % sintomatici o paucisintomatici) (Tabella III).

I maschi non hanno mostrato sintomi di malattia in circa l'88 % dei casi, mentre le femmine hanno riferito assenza di sintomi significativi nel 11% dei casi. Tra i sintomi maggiormente accusati nei soggetti con anticorpi positivi il più frequente è stata l'ipertermia (43%), seguita dalla perdita dell'olfatto nel 29% dei casi (Tabella IV).

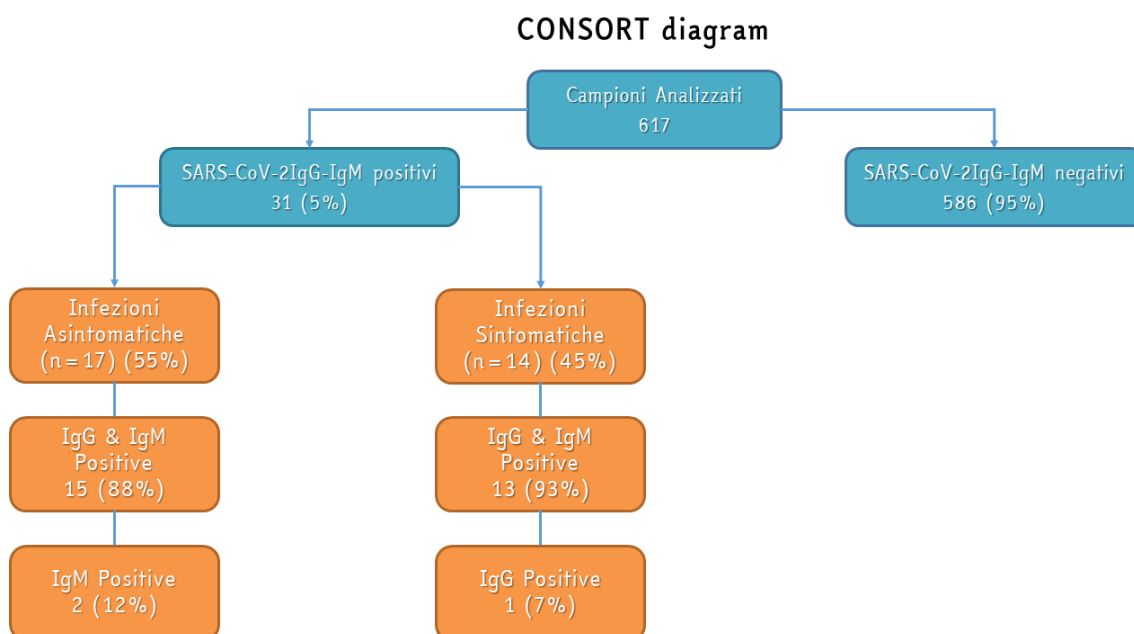


Figura 1: A partire da metà marzo 2020 nei laboratori di Altamedica sono stati analizzati 617 soggetti, di questi 586 sono risultati negativi, e 31 positivi al test rapido per l'analisi anticorpale diretta verso il virus SAR-CoV-2. Nei positivi il 55 % risultava essere asintomatico ed il 45 % sintomatico o paucisintomatico.

	età < 20	età 21-40	età 41-60	età > 60
Maschi 303	33	98	105	67
Femmine 314	22	122	114	56
TOTALE 617	55	220	219	123

Tabella 1: Distribuzione per fasce di età e sesso della casistica analizzata ad Altamedica.

	SARS-CoV-2 IgG-IgM positivi	SARS-CoV-2 IgG-IgM negativi
Campioni Analizzati	31 (5%)	586 (95%)
IgG&IgM Positivi	28 (90%)	-
IgG Positivi	1 (3%)	-
IgM Positivi	2 (7%)	-

Tabella 2: Risultati del test anticorpale anti-SARS-CoV-2 IgG-IgM in 617 campioni.

	Infezione Asintomatica (n = 17) (55%)	Infezione Sintomatica (n = 14) (45%)
Caratteristiche		
età < 20	2 (11%)	-
età 20-40	6 (35%)	3 (21%)
età 40-60	5 (29%)	10 (47%)
età 60-80	4 (23%)	1 (7%)
maschile	15 (88%)	5 (35%)
femminile	2 (11%)	9 (64%)
Risultati Laboratorio		
IgG - positive	-	1 (7%)
IgM - positive	2 (12%)	-
IgG&IgM - positive	15 (88%)	13 (93%)
PCR - Aumentato	1 (6%)	1 (7%)
IL6 - Aumentato	1 (6%)	-
D-dimero - Aumentato	-	-

Tabella 3: Risultati epidemiologici e laboratoristici di 31 pazienti positivi al SARS-CoV-2 IgG-IgM in Altamedica laboratori SpA (PCR, proteina C reattiva; I6L, Interleuchina 6)

Sintomi	Infezione Sintomatica (n = 14)(%)
COVID-19 positivo*	1 (7%)
Febbre	6 (43%)
Febbre, e Tosse	1 (7%)
Anosmia	4 (29%)
Anosmia, Tosse	1 (7%)
Anosmia, Febbre	1(7%)

Tabella 4: Risultati test anticorpale anti-SARS-CoV-2 IgG-IgM in 617 campioni. (* mediante real time qRT-PCR)

ANAMNESI/SINTOMI	SI (PRESENTI)	NO (ASSENTI)
Ha (o ha avuto) avuto febbre?		
Ha (o ha avuto) avuto tosse?		
Ha (o ha avuto) disturbi olfattivi?		
Ha (o ha avuto) mal di gola?		
Ha (o ha avuto) congiuntivite?		
Ha eseguito tampone per Covid- 19?		
Ha o ha avuto contatti con possibili infetti da Coronavirus da meno di 15 giorni?	SI	NO oppure NON SO

Tabella supplementare 1: questionario soggetti reclutati

VALUTAZIONE	POSITIVO	NEGATIVO
Stato mentale	Alterato	Normale
Freq. Respiratoria	> 22 atti/minuto	< 22 atti/minuto
Pressione sistolica	< 100 mm/hg	> 100 mm/hg
D-dimero	Elevato	normale

Tabella supplementare 2: Triage per il Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Per quanto riguarda i dati anticorpali risulta che il 90% (28/31) dei soggetti presenta una positività anticorpale per entrambe le classi di anticorpi, G ed M. Più specificatamente nell'88% (15/17) dei soggetti asintomatici e nel 93% (13/14) dei soggetti sintomatici (Tabella II, Tabella III).

Secondo quanto è attualmente noto sulla storia naturale della immunità specifica al SARS-CoV-2, le IgM dovrebbero negativizzarsi circa 80 giorni dopo l'inizio della risposta anticorpale che, come sappiamo, avviene circa 8-12 giorni dopo l'infezione, mentre le IgG compaiono circa 14 giorni dall'inizio dell'infezione e persistono a lungo e probabilmente conferiscono una protezione dal virus SARS-CoV-2 (Henrickson, 2020; Mair-Jenkins et al., 2015; Matricardi, Negro, & Nisini, 2020; Pan et al., 2020).

Da quanto emerso si può quindi ritenere che nel 90% (28/31) dei soggetti l'infezione è occorsa negli ultimi 2 mesi. Solo in un caso 3% (1/31) riscontriamo le sole immunoglobuline di classe G denotando un'infezione risalente da oltre 80 giorni (non prima quindi di metà dicembre) (Tabella II)(Matricardi et al., 2020). In due casi 7% (2/31) i soggetti presentavano solo la classe M delle immunoglobuline, senza che fossero comparse ancora le IgG, fatto che, stante le attuali conoscenze sulla dinamica degli anticorpi, deporrebbe per una infezione occorsa da non oltre 14 giorni (Tabella II)(Matricardi et al., 2020).

Benché il presente studio epidemiologico riporti ancora un campione troppo esiguo per poter essere riconosciuto valido per tutta la popolazione, si possono comunque già trarre importanti deduzioni che dovranno poi essere confermate in casistiche più ampie.

Si possono desumere le seguenti considerazioni:

- i) nella coorte analizzata il 5% dei soggetti è stato infettato e che, quindi, il 95% non ha contratto l'infezione ed è potenzialmente ancora a rischio di contrarla;
- ii) va inoltre rilevato che oltre il 50% dei soggetti che ha contratto l'infezione era definito asintomatico;
- iii) da quanto emerso dai rilevamenti anticorpali si può ritenere che l'infezione nel 90% (28/31) dei soggetti sia occorsa negli ultimi 2 mesi precedenti al prelievo, essendo ancora presenti entrambe le IgG e le IgM;
- iv) al momento attuale solo in un caso su 617 si è riscontrata una immunità con presenza delle sole IgG (soggetto pienamente immune) corrispondente allo 0.16% (1/617) della popolazione esaminata, le sole IgG positive indicano una infezione con il virus avvenuta da più di 80 giorni (Matricardi et al., 2020).

Conclusione

Possiamo concludere basandoci sulla sieroprevalenza del nostro campione residente nella città di Roma, che nel periodo di reclutamento e nell'area geografica considerata la prevalenza degli anticorpi anti-SARS-CoV-2, era del 5%. Mentre l'osservazione secondo la quale, se confermata, al momento solo lo 0.16% dei soggetti è portatore di una immunità acquisita, indicata dalla presenza delle sole IgG, è rilevante dal punto di vista epidemiologico.

Anche se va tenuto conto che il virus è da poco presente nell' area geografica considerata, nel caso in cui una così bassa percentuale venisse confermata, ricercare quello che impropriamente viene chiamato "patentino di immunità" sembrerebbe di poca utilità, in quanto non si può basare una ripresa sociale sullo 0.16 % delle persone.

Allorché, da un campione più ampio, emergessero analoghe percentuali la scelta sanitaria di sottoporre a screening sierologico tutta la popolazione italiana risulterebbe discutibile per il semplice fatto che si dovrebbe proteggere dalla infezione il 95% della popolazione che non ha contratto l'infezione.

Anche se il nostro studio è limitato alla sola capitale romana dimostra la possibilità di stimare e meglio comprendere la progressione di questa pandemia.

Tale strumento risulta inoltre molto importante per ridurre l'incertezza sullo stato dell'epidemia, che può avere importanti benefici di natura socioeconomica.

A nostra conoscenza il presente è il primo studio su popolazione sottoposta screening anticorpale effettuato nella regione del Lazio.

Riferimenti bibliografici

- [1] Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- [2] Chu, D. K. W., Pan, Y., Cheng, S. M. S., Hui, K. P. Y., Krishnan, P., Liu, Y., ... Poon, L. L. M. (2020). Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clinical Chemistry*. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029>
- [3] Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., ... Drosten, C. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveillace: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- [4] Henrickson, S. E. (2020). Learning from our immunological history: What can SARS-CoV teach us about SARS-CoV-2? *Science Immunology*. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb8618>
- [5] Huang, J. C., Chang, Y. F., Chen, K. H., Su, L. C., Lee, C. W., Chen, C. C., ... Chou, C. (2009). Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in human serum using a localized surface plasmon coupled fluorescence fiber-optic biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2009.07.012>
- [6] Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., ... Ye, F. (2020). Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
- [7] Ling, W. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>
- [8] Mair-Jenkins, J., Saavedra-Campos, M., Baillie, J. K., Cleary, P., Khaw, F. M., Lim, W. S., ... Beck, C. R. (2015). The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>

-
- [9] Matricardi, P. M., Negro, R. W. D., & Nisini, R. (2020). The First, Comprehensive Immunological Model of COVID-19: Implications for Prevention, Diagnosis, and Public Health Measures. (Preprint).
- [10] Pan, Y., Li, X., Yang, G., Fan, J., Tang, Y., Zhao, J., ... Li, Y. (2020). Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035428>
- [11] Ulhaq, Z. S., & Soraya, G. V. (2020). Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. Médecine et Maladies Infectieuses. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.002>
- [12] Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - Journal of the American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [13] Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., ... Zhang, Y.-Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- [14] Zhou P, Yang XL, Wang X et al, (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

CONTATTO AUTORE

Katia Margiotti

Altamedica

Viale Liegi 45 - 00198 – Roma, Italia

katia.margiotti@artemisia.it

tel. +39 06 8505805 - Fax. +39 06 8505815