

caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale molto spesso bilaterale associata; ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è stabile e senza ipossiemia, ma che può, successivamente, sfociare verso una progressiva instabilità clinica;

3. tale scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinflammatorio che determina conseguenze locali e sistemiche e rappresenta un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*) grave e in alcuni casi all'insorgere di fenomeni di coagulazione intravascolare disseminata. In questa fase, si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, e citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α) e coagulativi quali aumentati livelli dei prodotti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia, ecc.

Sulla base di queste tre fasi patogenetiche, in base alla classificazione dei National Institutes of Health (NIH) statunitensi (64) si individuano 5 stadi clinici della malattia COVID-19 (Tabella 1).

Tabella 1. Stadi clinici della malattia COVID-19 in base alla classificazione NIH (64)

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica o presintomatica	Diagnosi di SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie), ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche
Malattia moderata	SpO ₂ $\geq$ 94% e evidenza clinica o radiologica di polmonite
Malattia severa	SpO ₂ < 94%, PaO ₂ /FiO ₂ < 300, frequenza respiratoria > 30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari > 50%
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano.

Un'ulteriore classificazione della gravità delle manifestazioni cliniche da COVID-19 che presenta il vantaggio d'includere anche valutazioni che pertengono all'ambito pediatrico, riportata in Tabella 2, è stata pubblicata dall'OMS (65).

Tabella 2. Classificazione della gravità delle manifestazioni cliniche da COVID-19 dell'OMS

Classificazione di gravità	Principali manifestazioni cliniche	Descrizione
Malattia lieve	-	Pazienti sintomatici che soddisfano i criteri di caso COVID-19 senza evidenza di polmonite virale o ipossia. Adolescenti o adulti con segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, respirazione veloce) ma nessun segno di polmonite grave, che include SpO ₂ $\geq$ 90% in aria ambiente.
Malattia moderata	polmonite	Bambino con segni clinici di polmonite non severa (tosse o difficoltà respiratoria + tachipnea e/o dispnea) e nessun segno di polmonite severa. Tachipnea (in respiri/min): <2 mesi: $\geq$ 60; 2-11 mesi: $\geq$ 50; 1-5 anni: $\geq$ 40. Benché la diagnosi può essere posta solo sulla base del quadro clinico, le indagini radiologiche (radiografia, TAC, ecografia) possono aiutare nella diagnosi e identificare o escludere complicanze polmonari.
Malattia severa	Polmonite severa	Adolescente o adulto con segni clinici di polmonite (febbre, tosse, dispnea, tachipnea) più uno dei seguenti fattori: frequenza respiratoria > 30 respiri/min; grave difficoltà respiratoria o SpO ₂ < 90% in aria ambiente



Classificazione di gravità	Principali manifestazioni cliniche	Descrizione
Stato critico di malattia	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)	Bambino con segni clinici di polmonite (tosse o difficoltà respiratoria) + almeno uno dei seguenti: - cianosi centrale o $\text{SpO}_2 < 90\%$; grave difficoltà respiratoria (es. tachipnea, <i>grunting</i>, rientramenti toracici); segni generali di gravità: difficoltà a bere o all'allattamento, letargia o stato di incoscienza o convulsioni. - tachipnea (in respiri/min): <2 mesi: ≥ 60; 2-11 mesi: ≥ 50; 1-5 anni: ≥ 40 Benché la diagnosi può essere posta solo sulla base del quadro clinico, le indagini radiologiche (radiografia, TAC, ecografia) possono aiutare nella diagnosi e identificare o escludere complicanze polmonari. Esordio: entro 1 settimana da un evento clinico noto (es. polmonite) o di nuova insorgenza o peggioramento dei sintomi respiratori. Radiologia del polmone: radiografia, TAC o ecografia polmonare: opacità bilaterale, non completamente spiegata dal sovraccarico di volume, collasso lobare o polmonare, o noduli. Origine degli infiltrati polmonari: insufficienza respiratoria non completamente spiegata da insufficienza cardiaca o sovraccarico di liquidi. Necessità di una valutazione oggettiva (es. ecocardiografia) per escludere la causa idrostatica di infiltrazioni/ edema, se fattore di rischio non presente. Riduzione dell'ossigenazione negli adulti: - ARDS lieve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$). - ARDS moderata: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$). - ARDS severa: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$). Riduzione dell'ossigenazione nei bambini: OI e OSI. Usare OI quando disponibile. Se PaO_2 non disponibile, modulare la FiO_2 per mantenere $\text{SpO}_2 \leq 97\%$ per calcolare OSI o il rapporto $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$: - Pressione positiva bifasica (NIV o CPAP) $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ tramite maschera facciale: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$. - ARDS lieve (ventilazione invasiva): $4 \leq \text{OI} < 8$ o $5 \leq \text{OSI} < 7,5$. - ARDS moderato (ventilazione invasiva): $8 \leq \text{OI} < 16$ o $7,5 \leq \text{OSI} < 12,3$. - ARDS gravi (ventilazione invasiva): $\text{OI} \geq 16$ o $\text{OSI} \geq 12,3$.
		Adulti: disfunzione d'organo acuta con pericolo di vita causata da una disregolazione della risposta dell'ospite a una sospetta o comprovata infezione. Segni di disfunzione d'organo includono: alterazione dello stato mentale, respirazione difficoltosa o tachipnea, ridotta saturazione di ossigeno, riduzione della diuresi, aumento della frequenza cardiaca, polso debole, estremità fredde o bassa pressione sanguigna, macchie cutanee, evidenza di coagulopatia da esami di laboratorio, trombocitopenia, acidosi, aumento del lattato o iperbilirubinemia. Bambini: sospetta o dimostrata infezione e ≥ 2 criteri della sindrome da risposta infiammatoria (SIRS) sistemica età correlata, di cui uno deve essere alterazione della temperatura o del numero di globuli bianchi. Adulti: ipotensione persistente nonostante il ripristino del volume sanguigno, che richiede vasopressori per mantenere $\text{MAP} \geq 65 \text{ mmHg}$ e livello di lattato siero $> 2 \text{ mmol/L}$. Bambini: qualsiasi grado di ipotensione ($\text{SBP} < 5^\circ \text{ centile}$ o $> 2 \text{ SD}$ sotto il limite di norma per età) o due o tre dei seguenti criteri: alterazione dello stato mentale; bradicardia o tachicardia ($\text{HR} < 90 \text{ bpm}$ o $> 160 \text{ bpm}$ nei neonati e frequenza cardiaca $< 70 \text{ bpm}$ o $> 150 \text{ bpm}$ nei bambini); aumento del riempimento capillare ($> 2 \text{ sec}$) o polso debole; tachipnea; cute marmorata o fredda o con petecchie o rash purpurico; elevati livelli di lattato; riduzione della diuresi; ipertermia o ipotermia.
Stato critico di malattia	Shock settico	

