

SARS-Cov-2: cosa insegna la pandemia ai professionisti del laboratorio clinico?

Mario Plebani

*Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Padova
Direttore Dipartimento Servizi di Diagnostica Integrata Azienda Ospedale-Università di Padova*

La pandemia da SARS-Cov-2, nella sua drammatica manifestazione, oltre alle migliaia di decessi, pazienti con malattia severa, lunghe degenze in reparti ospedalieri ed in isolamento domiciliare, è riuscita molto più delle pubblicazioni scientifiche sul tema e molto meglio delle prese di posizioni delle Società Scientifiche del settore, a far capire a tutti quale sia il valore dell'analisi di laboratorio. Il messaggio dell'importanza della diagnostica è arrivato con grande chiarezza già nel corso della prima "ondata", quando alcuni lavori scientifici hanno dato evidenza che la trasmissione dell'infezione non avviene solo da parte dei pazienti sintomatici e riconoscibili in base alla clinica. Se è vero, come è vero, che anche gli asintomatici sono contagiosi e capaci di trasmettere la malattia, la clinica da sola è inadeguata a combattere la pandemia e frenare la diffusione del virus. Il caso della nave da crociera Diamond Princess è stato, sotto quest'aspetto, un modello di studio che si è avvalso della diagnostica molecolare per scovare i positivi e dimostrare la necessità dell'analisi di laboratorio per identificare tutti i soggetti "infetti e contagiosi" [1].

La centralità del laboratorio clinico non si limita al momento della diagnosi eziologica, ma si estende alla capacità prognostica, di differenziazione della gravità della malattia, al monitoraggio dei pazienti e alla sorveglianza epidemiologica [2]. A fronte di questo ruolo essenziale, la pandemia ha però messo in evidenza altri elementi fondamentali che meritano di essere sottolineati.

In primis, è risultata evidente la necessità di ripensare ai laboratori clinici come entità dipartimentali che abbattano le barriere delle sub-discipline della medicina di laboratorio: biochimica clinica, ematologia e coagulazione, biologia molecolare, microbiologia-virologia, genetica clinica e anatomia patologica devono saper integrarsi a vicenda e generare un'informazione "complessiva" capace di guidare la diagnosi e la terapia. L'integrazione è ora facilitata dalla disponibilità di piattaforme analitiche "condivise", ma solamente se i professionisti comprendono pienamente la sua importanza, diverrà motore di cambiamento delle pratiche correnti e del miglioramento della ricerca, della didattica e dell'assistenza [4].

In secondo luogo, è emersa la necessità di "aggreddire" con immediatezza le nostre conoscenze, aggiornarle e generare linee-guida per l'utilizzo razionale delle indagini di laboratorio e tradurre, quanto prima, le evidenze della ricerca di base nella pratica clinica [4-6].

In terzo luogo, specialmente la gestione dell'analisi molecolare sul tampone (naso-faringeo principalmente) ha messo in luce come il modello del consolidamento e della creazione dei cosiddetti "*core molecular laboratory*" abbia rappresentato negli USA, ed anche in realtà del nostro

Paese che frettolosamente hanno sposato l'idea del laboratorio come semplice produttore di grandi volumi di risultati per garantire economie di scala, uno dei maggiori impedimenti per una diagnostica accessibile a tutti, accurata e tempestiva. Se è vero come è vero che un recente *survey* ha dimostrato che il 60% dei laboratori degli USA non è in grado, per varie motivazioni di garantire l'analisi molecolare - l'ormai ben noto "tampone" -, è altrettanto vero che il modello "diffuso" ha permesso in molte regioni ed aree del nostro Paese di attivare la stessa diagnostica non solo all'interno delle "virologie", ma in molte realtà laboratoristiche dove professionalità e disponibilità di strumentazioni non esoteriche per analisi molecolari sono state utilizzate al meglio [7].

In quarto luogo, la letteratura scientifica ha letteralmente riscoperto i concetti di valore predittivo negativo e positivo, ossia dell'importanza di interpretare il dato di laboratorio - come ogni altro test diagnostico - alla luce della prevalenza della malattia. Una delle più importanti riviste scientifiche della medicina, il *British Medical Journal*, ha pubblicato un lavoro dal titolo emblematico "*Interpreting a COVID-19 test result*" che utilizzerò da ora in poi nell'insegnamento al corso di laurea in medicina e chirurgia per supportare ed aggiornare le lezioni che da molti anni dedico proprio all'interpretazione del dato di laboratorio [8]. Spiegare che il test molecolare è il *gold standard* per confermare la diagnosi di COVID-19 ma che nessun test ha un'accuratezza del 100% risulta sempre ostico. Spiegare i motivi per i quali nella vita reale anche il *gold standard* può essere affetto da falsi negativi e talora falsi positivi, è ancor più difficile e però questo insegna ancora una volta che l'esame di laboratorio non è una *commodity*, che va sempre richiesto ed interpretato nel contesto clinico e che ha significato solo se inserito correttamente nel percorso diagnostico-terapeutico del singolo paziente. Come hanno magistralmente sintetizzato Manabe e Coll. in poche ma eloquenti parole "*testing alone is not enough for clinical care*" [9]. L'evidenza che il dato di laboratorio, se non viene richiesto appropriatamente, ottenuto con modalità analitiche che garantiscano accuratezza, ma anche notificato in modo tempestivo e chiaro, rimane nel "limbo" e non diviene motore di un'azione sul paziente, si è rinforzata nel corso della pandemia ed ha portato a comprendere che la frequenza dell'analisi e la tempestività della risposta sono elementi fondamentali quanto e forse più della sensibilità analitica [10]. Anche nel caso del COVID-19 valgono e vanno riproposte le 5 cose giuste da fare nelle 5 fasi dell'analisi di laboratorio [11]. Su questo punto, pare doverosa la sottolineatura non solo sull'incapacità delle Società Scientifiche di cogliere l'importanza di valorizzare la qualità in tutte le fasi dell'esame di laboratorio, ma anzi il perverso sostegno ed *endorsement*

a “test fai da te” e ad esami “rapidi” senza alcuna evidenza di accuratezza ed affidabilità e nemmeno raccomandazioni per l’uso corretto da parte di operatori sanitari non formati nell’ambito laboratoristico e dei cittadini stessi. Peraltro, le meta-analisi dimostrano che i test POCT e “rapidi” hanno sicuramente prestazioni analitiche insufficienti e tali da non raccomandarne l’utilizzo se non in contesti ben definiti [12, 13].

In quinto luogo, la pandemia ha riportato all’attualità il problema della sicurezza per gli operatori del laboratorio clinico nell’attività assistenziale ed anche di ricerca. Le domande che si sono poste sono e rimangono fondamentali ed in particolare attengono alla validità delle procedure universali adottate nella gestione e manipolazione dei campioni biologici che avevano vissuto un momento di abbassamento della tensione dopo la fine dell’emergenza dell’infezione da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Il dibattito sul tipo di maschere facciali da adottare, sugli altri dispositivi di protezione individuale, ed ancora di stanze di lavoro che assicurino la salute dei professionisti anche per procedure che utilizzano virus non inattivati e/o in cultura (BSL3), ha condotto a sviluppare e divulgare linee-guida basate sulle prove [14].

Infine, la scoperta o riscoperta che alcuni biomarcatori di infiammazione (ad esempio, Proteina C Reattiva - PCR, procalcitonina - PCT, presepsina, ferritina), di danno d’organo (ad esempio, troponina cardiaca, lattato deidrogenasi), di trombosi e rischio emorragico (D-Dimero), benchè ritenuti semplici parametri di monitoraggio, hanno in realtà notevole valore prognostico, di stratificazione del rischio di mortalità e di gravità della malattia ha ridato dignità a questi esami.

LA TRILOGIA DI COVID-19: IMMUNITÀ, INFIAMMAZIONE E TEST DI LABORATORIO

Dopo i primi casi segnalati a Wuhan di malattia causata da questo nuovo e misterioso coronavirus, la ricerca ha messo a fuoco l’importanza della risposta infiammatoria nella progressione e severità della malattia. La rapida replicazione di SARS-CoV-2, una volta penetrato nel nostro organismo, determina una risposta infiammatoria mediante il reclutamento di elementi cellulari quali macrofagi e monociti, ed il rilascio di chemochine e citochine. A loro volta, questi mediatori sono in grado di attrarre cellule del sistema immunologico e attivare la risposta immunologica che, spesso, si manifesta nella cosiddetta “tempesta citochinica” (*cytokine storm*). In effetti, quella che dovrebbe essere una risposta “difensiva” dell’organismo all’aggressione virale, spesso si tramuta in una produzione di quantità elevate di citochine e mediatori chimici che possono addirittura portare ad un aggravamento della malattia di base. In realtà, vari lavori in riviste prestigiose hanno dato evidenza del rapporto e della correlazione fra l’entità dell’aumento delle concentrazioni di varie citochine (IL-6, IL-8, TNF α , in particolare) e la progressione della malattia da lieve a moderata e severa [15]. Anche se l’aumento di queste citochine non è patognomonico per COVID-19, ad esempio caratterizza anche la sepsi e lo shock settico, è un elemento che permette di riconoscere la gravità della malattia, la sua evoluzione e necessità di terapie e cure particolari (ad esempio, ricovero in reparti di terapia intensiva).

Oltre alle interleuchine, specialmente IL-6 e TNF α , il laboratorio clinico conosce bene la determinazione della PCR, un esame semplice, rapido da eseguire, poco costoso ma in grado di assicurare informazioni importanti. Una meta-analisi di 13 lavori scientifici sul tema dimostra che aumenti significativi della PCR sono correlati con esiti avversi (RR = 1,84), gravità della malattia (RR = 1,4) e necessità di ricovero in terapia intensiva (RR = 1,96) [16]. Un altro lavoro dimostra che concentrazioni PCR superiori a 1500 mg/L o che raddoppiano nell’arco di 24 ore si associano a una intensa risposta infiammatoria (*hyperinflammation*) [17]. Un altro importante studio documenta, inoltre, come sia importante valutare il comportamento nel tempo della PCR piuttosto che in un unico prelievo. La stabilità nell’arco delle 48 ore è un segnale positivo, mentre l’aumento si correla con severità di malattia e minore sopravvivenza [18].

Questo riafferma la tesi che da anni ho cercato di spiegare: mentre l’istologia è in grado di fare delle bellissime fotografie che permettono di avere una precisa informazione sulla natura anatomica e strutturale del danno d’organo, il laboratorio clinico deve fare dei filmati e valutare l’andamento nel tempo dei biomarcatori per dare un’informazione sull’evoluzione, aggravamento o remissione, della malattia. In vari lavori sul COVID-19 emerge con chiarezza la necessità del monitoraggio dei parametri già descritti e di altri biomarcatori quali D-Dimero, ferritina, lattato deidrogenasi, conteggio totale e differenziale dei globuli bianchi, ed ancora velocità di eritrosedimentazione, presepsina, procalcitonina per evidenziare il rischio di sovrainfezione batterica [19]. Del tutto recentemente è stato dimostrato il valore prognostico di una proteina “sorella” della PCR. Si tratta della pentraxina 3 (PTX3), una proteina che appartiene alla famiglia delle pentraxine come la PCR, e ha dimostrato capacità predittiva di esiti infausti (morte) nei pazienti con COVID-19 [20].

PROMESSE, DELUSIONI E PROSPETTIVE DELLA SIEROLOGIA PER SARS-COV-2

La storia naturale della determinazione degli anticorpi specifici per SARS-CoV-2 è simile a quanto avvenuto in passato per alcuni marcatori di neoplasia: un’iniziale eccessiva enfasi sul ruolo diagnostico, anche in alternativa al test molecolare, alla quale hanno fatto seguito una serie di lavori volti ad evidenziare in modo anche eccessivamente drastico i suoi limiti, per approdare finalmente ad una matura valutazione degli ambiti di utilità clinica, anche in rapporto al miglioramento dei metodi analitici. La figura 1 illustra la storia naturale di questa diagnostica sierologica.

L’iniziale entusiasmo era legato alla prospettiva di utilizzare la sierologia per integrare/sostituire il test molecolare per la diagnosi di COVID-19, prospettiva che è risultata insostenibile visti i diversi tempi di positivizzazione degli anticorpi in confronto alla ricerca dell’RNA del virus. Infatti il test molecolare diviene positivo circa 5 giorni dopo l’inizio dei sintomi, mentre gli anticorpi sono rilevabili circa 11-12 giorni dall’esordio della malattia [21]. Inoltre, a differenza di altre malattie infettive, il ruolo delle IgM, ossia degli anticorpi “precoci” è molto dibattuto e certamente meno rilevante.

Alla luce della cinetica degli anticorpi, oggi si ritiene che l’esame non sia indicato a scopi diagnostici, tanto

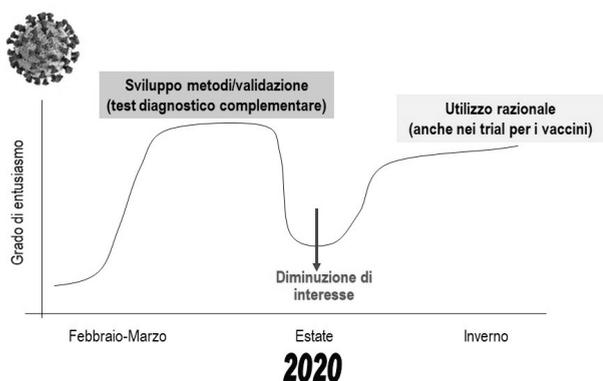


Figura 1. Storia naturale della sierologia per SARS-CoV-2

meno di diagnosi precoce, mentre lo è sicuramente per i seguenti motivi:

- a) migliorare le conoscenze sulla risposta del sistema immunitario e comprendere le differenze fra pazienti asintomatici, paucisintomatici e con grave compromissione clinica
- b) valutare la sieroprevalenza nella popolazione generale e in sottogruppi ad elevato rischio (ad esempio gli operatori sanitari)
- c) supportare la diagnosi di pazienti che avevano manifestato segni clinici o sono asintomatici e si presentano in uno stadio avanzato dell'infezione quando il virus non è più rilevabile nei campioni biologici
- d) valutare la risposta dell'organismo negli studi clinici sui vaccini

La storia della sierologia, peraltro, ha riproposto la necessità di integrare le varie competenze nell'ambito della medicina di laboratorio: conoscenze e competenze in ambito di immunodosaggi, conoscenze specifiche "virologiche" per studiare la capacità neutralizzante degli stessi anticorpi e quindi il rapporto fra concentrazione e attività, ed ancora conoscenze sul tema dell'armonizzazione e standardizzazione [22, 23].

Peraltro, la sierologia ha aiutato a chiarire molte problematiche aperte con importanti riflessi di natura epidemiologica. Ad esempio, il riscontro di una sieroprevalenza del 38,5 % nei dipendenti di due Aziende dell'area vicina a Bergamo ed addirittura del 56,7% negli abitanti di Nembro, ha dato evidenza che il 96% delle infezioni in quell'area non era stato diagnosticato e che i dati di mortalità della popolazione locale erano del tutto errati [24]. Lo stesso studio documenta che la circolazione del virus in Italia ed in Europa è stata riscontrata mesi prima dei primi casi "ufficiali" nei quali è stata diagnosticata la malattia. Nell'editoriale a commento del lavoro, è stata, peraltro, enfatizzata l'importanza di programmi di controllo e valutazione della qualità tanto dei test sierologici che molecolari per accertarsi che i dati degli studi clinici non siano affetti da importanti bias dovuti a scarse evidenze della qualità ed accuratezza analitica [25].

Ed ancora, oltre ad importanti acquisizioni sulla prevalenza dell'infezione in sottogruppi ad elevato rischio, quali gli operatori sanitari [26], la sierologia è fondamentale nei trials sui vaccini in via di sviluppo e probabilmente sarà essenziale per monitorare la risposta anticorpale e quindi

l'avvenuta immunizzazione dei soggetti vaccinati, particolarmente di alcune categorie più a rischio di scarsa risposta immunologica.

Ed ancora, lo studio della sierologia appare quanto più importante per comprendere se le reinfezioni rappresentino un evento raro, o siano realmente un pericolo per larga parte della popolazione [27].

LEZIONI PER IL FUTURO

E' assolutamente ragionevole ipotizzare che SARS-CoV-2 non rappresenti l'ultima pandemia capace di affliggere l'umanità, anche se si è rivelata un evento talmente dirompente, non solo a livello sanitario ma dei nostri comportamenti e della convivenza in un mondo sempre più globalizzato, da richiedere un ripensamento a tutto tondo.

L'impreparazione dei Sistemi Sanitari ha svelato nel nostro Paese un decennio di sottofinanziamento, di mancato reclutamento, di tagli lineari dei posti letto, degli organici e dei finanziamenti per formare le nuove generazioni di specialisti e professionisti.

E ha rivelato come sia del tutto impossibile in pochi mesi invertire la tendenza perché sono necessari anni di studio e formazione sul campo per formare un professionista del laboratorio clinico, anche se la focalizzazione si è concentrata su medici e operatori sanitari dell'area dell'urgenza-emergenza e delle rianimazioni e terapie intensive. In altri Paesi civili, esistono e sono facilmente rintracciabili i dati sulle necessità di personale specializzato nella medicina di laboratorio [2], anche rispetto agli andamenti che caratterizzano i cambiamenti nel mondo della medicina: in Italia, solamente tagli lineari e mai giustificati da numeri e dati.

Per i professionisti della medicina di laboratorio, la prima lezione è di evitare in futuro l'asservimento al potere amministrativo, ed alle improvvisazioni che hanno portato a proporre modelli di consolidamento basati sui volumi e sulla ricerca della pura efficienza economica, accettati supinamente da troppi colleghi. In pochi giorni, la rincorsa ad acquisto di strumentazioni, reagenti, consumabili e personale ha distratto tutte le risorse ed i famosi risparmi accumulati nel corso di un decennio. Un'economia di guerra che potrà avere strascichi con interrogazioni e richiami da parte della Corte dei Conti e di altri organismi di controllo. E alcune connivenze da parte dei professionisti del laboratorio clinico potranno non rimanere "impuniti".

La seconda lezione riecheggia il motto "estote parati", ossia dobbiamo essere preparati ad affrontare con flessibilità non solo eventi inattesi (o poco attesi) come la pandemia da SARS-CoV-2, ma i cambiamenti che ci vengono richiesti da un mondo che cambia, non solamente per aspetti sanitari ma più generali. Ad esempio, l'evidenza che le piattaforme informatiche (tipo Zoom, Cisco Webex, etc) danno un'effettiva possibilità di svolgere non solo la didattica formale, ma anche tenere seminari, webinar e congressi scientifici senza la necessità di spostare fisicamente le persone, riducendo le spese dirette ed indirette, deve portare ad un ripensamento. E' certo che alcuni Congressi devono rimanere "in presenza" per saper coniugare l'aggiornamento scientifico-professionale con la necessità che abbiamo di incontrarci, scambiare esperienze "de visu" e stringere rapporti di sincera amicizia e cordialità, ma molte altre iniziative di aggiornamento potranno avvalersi ancor

più e meglio delle modalità “a distanza”.

La terza lezione è la necessità di seguire, anche oggi, il metodo “galileiano” nella ricerca scientifica e di diffusione delle informazioni: non esistono scorciatoie affidate alla autoreferenzialità, alle affermazioni aneddotiche e alla diffusione di notizie prima che altri esperti abbiano visto, letto e validato i dati sperimentali. La revisione fra pari rimane il rimedio a quanto abbiamo visto e sentito: eminenti “virologi” che hanno detto e smentito a distanza di tempo le loro affermazioni. Questo virus “misterioso” ha messo in risalto la nostra “ignoranza” e ha fatto comprendere, a chi ha voluto capire, che le nostre conoscenze sono imperfette e che solo l’umiltà e la ricerca silenziosa e meticolosa possono darci la chiave di lettura per interpretare fenomeni e aspetti della fisiopatologia e della patogenicità che ci sfuggono non solo per questo virus ma per molte altre condizioni cliniche.

Ed ancora, credo che sia stata “toccata con mano” l’importanza di comprendere l’unicità della medicina di laboratorio, ricomponendo le diverse anime che storicamente l’hanno parcellizzata in sub-discipline: la sierologia come pure l’analisi molecolare non sono attività esclusive delle “microbiologie-virologie”, ma di tutti i professionisti del laboratorio clinico che hanno conoscenza e competenza in questi ambiti. La stessa cosa si sta riproponendo per la “biopsia liquida” che certamente non è un terreno esclusivo degli specialisti di anatomia patologica visto che, come ci ha insegnato Franco Salvatore, il primo esempio di biopsia liquida è l’esame emocromocitometrico.

Infine, mai come in questa pandemia abbiamo riscoperto l’importanza di essere “comunità” sia in ambito scientifico-professionale che sociale. Si esce dalla pandemia tutti assieme oppure si è destinati, rimanendo isolati, ad un esito infausto. La riscoperta delle Scuole e dei Maestri è il vero antidoto alla perdita di credibilità nella scienza e nella medicina da parte dell’opinione pubblica che ha visto e sentito tanti attori unici e “fenomeni” raccontare false verità facendole passare per evidenze scientifiche.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Yamagishi T, Kamiya H, Kakimoto K, Suzuki M, Wakita T.** Descriptive study of COVID-19 outbreak among passengers and crew on Diamond Princess cruise ship, Yokohama Port, Japan, 20 January to 9 February 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25:2000272
- 2) **Lippi G, Plebani M.** The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1063-9
- 3) **Lippi G, Plebani M.** Integrated diagnostics: the future of laboratory medicine? *Biochem Med (Zagreb).* 2020;30:010501
- 4) **Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, et al.** IFCC Taskforce on COVID-19. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:2009-16
- 5) **Bohn MK, Loh TP, Wang CB, et al.;** IFCC Taskforce on COVID-19. IFCC Interim Guidelines on Serological Testing of Antibodies against SARS-CoV-2. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:2001-8
- 6) **Bohn MK, Lippi G, Horvath A, et al.** Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1037-52
- 7) **Plebani M, Lippi G.** Molecular diagnostics at the times of SARS-CoV-2 outbreak. *Diagnosis (Berl).* 2020 Apr 28;dx-2020-0050. doi: 10.1515/dx-2020-0050.
- 8) **Watson J, Whiting PF, Brush JE.** Interpreting a covid-19 test result. *BMJ.* 2020 May 12;369:m1808. doi: 10.1136/bmj.m1808
- 9) **Manabe YC, Sharfstein JS, Armstrong K.** The Need for More and Better Testing for COVID-19. *JAMA.* 2020 Nov 13. doi: 10.1001/jama.2020.21694
- 10) **Larremore DB, Wilder B, Lester E, et al.** Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv.* 2020 Nov 20:eabd5393. doi: 10.1126/sciadv.abd5393. Epub ahead of print
- 11) **Plebani M.** Towards a new paradigm in laboratory medicine: the five rights. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:1881-91
- 12) **Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, et al.** Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020 Jul 1;370:m2516. doi: 10.1136/bmj.m2516
- 13) **Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, et al.** Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD013705. 32845525.
- 14) **Lippi G, Adeli K, Ferrari M, et al.** Biosafety measures for preventing infection from COVID-19 in clinical laboratories: IFCC Taskforce Recommendations. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1053-62
- 15) **Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al.** The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-74
- 16) **Huang I, Pranata R, Lim MA, et al.** C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175
- 17) **Manson JJ, Crooks C, Naja M, et al.** COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 ;2(10):e594-e602
- 18) **Mueller AA, Tamura T, Crowley CP, et al.** Inflammatory Biomarker Trends Predict Respiratory Decline in COVID-19 Patients. *Cell Rep Med.* 2020 Nov 17;1(8):100144
- 19) **Lippi G, Plebani M.** Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190-1
- 20) **Brunetta E, Folci M, Bottazzi B, et al.** Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol.* 2020 Nov 18. doi:

10.1038/s41590-020-00832-x. Epub ahead of print.

- 21) **Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, et al.** Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1081-8
- 22) **Plebani M, Padoan A, Negrini D, et al.** Diagnostic performances and thresholds: The key to harmonization in serological SARS-CoV-2 assays? *Clin Chim Acta.* 2020 Oct;509:1-7
- 23) **Padoan A, Bonfante F, Pagliari M, et al.** Analytical and clinical performances of five immunoassays for the detection of SARS-CoV-2 antibodies in comparison with neutralization activity. *EBioMedicine.* 2020 Dec;62:103101. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103101
- 24) **Perico L, Tomasoni S, Peracchi T, et al.** COVID-19 and Lombardy: tESTing the impact of the first wave of the pandemic. *EBioMedicine* 2020. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103069
- 25) **Plebani M.** SARS-CoV-2 antibody-based SURVEILLANCE: New light in the SHADOW. *EBioMedicine.* 2020 Nov;61:103087. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103087
- 26) **Plebani M, Padoan A, Fedeli U, et al.** SARS-CoV-2 serosurvey in health care workers of the Veneto Region. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Aug 26;58(12):2107-11
- 27) **Iwasaki A.** What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct 12:S1473-3099(20)30783-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30783-0
- 28) **Metter DM, Colgan TJ, Leung ST, Timmons CF, Park JY.** Trends in the US and Canadian Pathologist Workforces From 2007 to 2017. *JAMA Netw Open.* 2019 May 3;2(5):e194337

Per corrispondenza:

Prof. Mario Plebani
Dipartimento Strutturale Medicina di Laboratorio
Azienda Ospedaliera Università di Padova
Via Giustiniani, 2
35128 - Padova
Tel.: 049 8212792
E-mail: mario.plebani@unipd.it