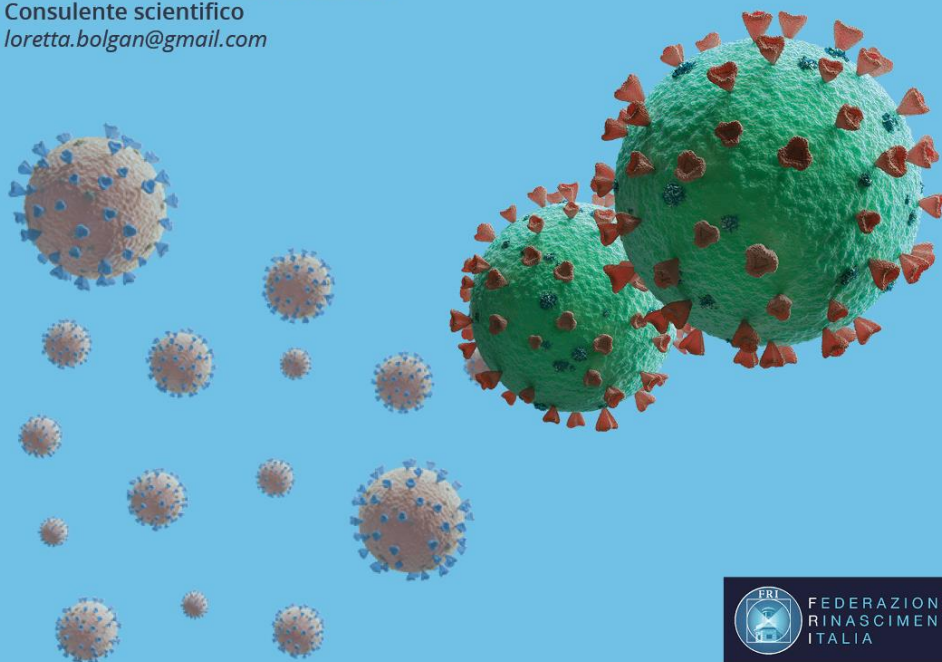


ESTRATTO DEL CAPITOLO 1 - PRESENTAZIONE CLINICA E IMMUNOPATOLOGIA

DR.SSA LORETTA BOLGAN

Dottore in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
Dottorato in Scienze Farmaceutiche
Consulente scientifico
loretta.bolgan@gmail.com



DR.SSA LORETTA BOLGAN

Dottore in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Dottorato in Scienze Farmaceutiche

Consulente scientifico

loretta.bolgan@gmail.com

ESTRATTO DEL CAPITOLO 1 - PRESENTAZIONE CLINICA E IMMUNOPATOLOGIA

La stagione influenzale 2019/2020 è stata contraddistinta da un evento epidemico anomalo e che ha colto impreparata dal punto di vista organizzativo gran parte della popolazione mondiale.

Sappiamo tutti però che questo evento era già stato preannunciato da tempo e collegato alla pandemia del 1918, tristemente nota come *“la spagnola”*, che ha mietuto decine di milioni di morti, ed è rimasta nel ricordo collettivo come una delle tragedie più grandi causate da un agente infettivo pandemico.

Negli ultimi 15 anni, dopo l'epidemia di SARS e la pandemia da H1N1, i centri di ricerca e le industrie farmaceutiche hanno deciso di investire in maniera consistente nello studio dei virus pandemici e per lo sviluppo dei loro vaccini, ¹ con un crescendo di allerta da parte del mondo scientifico e dei media, per l'arrivo in un futuro molto prossimo, di una pandemia simil-spagnola, con proiezioni di mortalità globali devastanti (fortunatamente finora disattese). ²

Dopo tanto lavoro di ricerca, la pandemia è (quasi) arrivata:

Il **31 dicembre 2019** la Commissione Sanitaria Municipale di Wuhan (Cina) ha segnalato all'Organizzazione Mondiale della Sanità un cluster di casi di polmonite ad eziologia ignota nella città di Wuhan, della provincia cinese di Hubei.

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158580/>

Simpson S, Kaufmann MC, Gluzman V, Chakrabarti A. Disease X: accelerating the development of medical countermeasures for the next pandemic. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):e108-e115. doi:10.1016/S1473-3099(20)30123-7

² <https://www.centerforhealthsecurity.org/event201/scenario.html>

Il **9 gennaio 2020**, il CDC cinese ha riferito di aver identificato un nuovo coronavirus (denominato dal Comitato internazionale per la tassonomia dei virus SARS-CoV-2: sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2) come agente causale della malattia respiratoria poi denominata Covid-19 (**CO**rona**VI**rus **D**isease **19**)

Il **30 gennaio** l'OMS ha dichiarato l'epidemia di Coronavirus in Cina un'emergenza internazionale di salute pubblica. L'OMS ha successivamente elevato la minaccia per l'epidemia di coronavirus a livello "**molto alto**" il 28 febbraio 2020.

L'11 marzo 2020 il direttore generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus ha definito la diffusione del Covid-19 non più una epidemia confinata ad alcune zone geografiche, ma una **pandemia** diffusa in tutto il pianeta. ³

I primi due casi di Coronavirus in Italia, una coppia di turisti cinesi, sono stati confermati il **30 gennaio** dall'Istituto L. Spallanzani di Roma, dove sono stati ricoverati in isolamento dal 29 gennaio e dichiarati guariti il 26 febbraio. Il primo caso di trasmissione secondaria si è verificato a Codogno, Comune della Lombardia in provincia di Lodi, il **18 febbraio 2020**.

Il Governo italiano ha dichiarato il **31 gennaio** lo **Stato di emergenza**, stanziato i primi fondi e nominato Commissario straordinario per l'emergenza il Capo della protezione civile Angelo Borrelli.

Con il decreto del Capo del Dipartimento della protezione civile del **5 febbraio 2020** è stato istituito un Comitato tecnico-scientifico per fronteggiare emergenza, poi ampliato con ordinanza del 18 aprile 2020.

Come previsto dal Decreto legge 18 del 2020, il Presidente del Consiglio dei Ministri con decreto del **18 marzo 2020** ha nominato Domenico Arcuri Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure occorrenti per il contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica Covid-19. ⁴

³ <https://covid19.who.int/>

⁴ <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/homeNuovoCoronavirus.jsp>

La presentazione clinica

A livello mondiale si registrano (23 giugno 2020) **473.713 decessi** e circa **9 milioni di casi totali associati al COVID-19**.

È necessario però sottolineare fin d'ora che ad oggi **non è ancora possibile avere la stima esatta dei decessi associati in maniera causale all'infezione di SARS-Cov-2**, come non è ancora noto quanti asintomatici (cioè persone sane alle quali è stata riscontrata la presenza del virus) sviluppano la malattia da lieve a fatale, se gli asintomatici sono contagiosi ed eventualmente con quale probabilità e modalità sono in grado di infettare.

Questa mancanza di dati fondamentali si scontra con la definizione di caso internazionale in base alla quale “viene considerato caso confermato una persona con una conferma di laboratorio del virus che causa COVID-19 a prescindere dai segni e sintomi clinici”, in quanto **il test di laboratorio che permette di individuare la presenza del virus non dà alcuna informazione sulla contagiosità del virus e nemmeno se la persona sta sviluppando la malattia**, e quindi si scontra anche con le misure di contenimento adottate (lockdown e quarantena, uso di dispositivi individuali di protezione) le quali sono state in parte giustificate solo inizialmente quando non erano ancora note le caratteristiche patologiche del COVID-19 e la pericolosità del virus infettivo.

Ora, qualsiasi nuova azione di contenimento va supportata con i dati mancanti, altrimenti non è più in alcun modo giustificabile.

I dati che cominciano però ad emergere sono che sul campione italiano di persone con COVID-19, esclusi i casi guariti e deceduti (20.940 casi al 16.06.2020) **circa il 2% presentava la patologia con un quadro clinico critico**.

Questo dato però è molto probabilmente sovrastimato perché non sappiamo il numero totale delle persone positive al SARS-Cov2, e bisognerà attendere che siano disponibili i dati accurati sulla mortalità per tutte le cause per poter sapere quanti sono stati i decessi in eccedenza associabili al COVID-19 rispetto le stagioni influenzali precedenti.

Un'altra informazione importante è che **le complicazioni fatali colpiscono in gran parte i pazienti con più di 70 anni (età mediana 82 anni) e con 2-3 patologie invalidanti**.⁵

⁵ <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>

Ciò sta a significare che **l'infezione virale da sola non è responsabile della complicazione severa-fatale della malattia**, ma che anzi la sola fase virale non causa alcuna patologia importante e per gran parte della popolazione è addirittura asintomatica.

Va invece presa in considerazione con urgenza nei soggetti a rischio (anziani e con patologie) la fase secondaria della malattia sintomatica, cioè la complicazione che si manifesta con un quadro clinico ora sempre più ben definito, oggetto del capitolo presentato.

Si sottolinea fin d'ora che **il test del tampone (RT-PCR) non è un test di diagnosi della malattia, ma rileva solo la presenza del virus**; cioè essere positivi al virus non significa affatto che la persona è ammalata o potrà sviluppare la malattia, né che può contagiare i suoi contatti.

Quindi i soggetti positivi sono tutti da considerarsi casi **con** il virus ma non di malattia, a meno che non sia stata fatta un'accurata diagnosi clinica e di laboratorio di COVID-19.

La criticità delle autopsie

Le cause dei decessi **non sono state confermate dall'esito dell'autopsia e della ricerca del virus infettivo nei tessuti per la maggior parte dei deceduti**.

Mancano ad oggi indici biochimici che possano essere usati come marcatori dell'infezione da SARS-Cov-2 correlati con le funzioni degli organi colpiti, cioè mancano analisi che associno la presenza del virus e la carica virale nei tessuti con la gravità della malattia.

Questi studi sono fondamentali per comprendere quanto il virus contribuisca all'insorgenza della malattia e soprattutto alle sue complicazioni gravi. ⁶

⁶ Sapino A, Facchetti F, Bonoldi E, Gianatti A, Barbareschi M; Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia - SIAPEC.

The autopsy debate during the COVID-19 emergency: the Italian experience.

Virchows Arch. 2020;476(6):821-823. doi:10.1007/s00428-020-02828-2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190281/>

Il SARS-Cov-2 è stato classificato come **agente infettivo di classe 3** (patogeni che costituiscono un elevato rischio individuale e un basso rischio collettivo) e richiede un **livello di biosicurezza 3** per lo svolgimento delle autopsie (cappe di sicurezza per tutte le procedure, DPI (dispositivi di protezione individuale) speciali, accesso controllato, ventilazione senza ricircolo).

Questi requisiti così stringenti e le limitazioni raccomandate dal Ministero per precauzione al fine di ridurre il contagio degli operatori, **ha ritardato la diagnosi** approfondita del quadro clinico del COVID-19.⁷

Nonostante queste criticità operative, va detto però che **il COVID-19 presenta caratteristiche istopatologiche e di decorso clinico in gran parte sovrapponibili a quelle della SARS-Cov e MERS**, quindi era già noto che alla base della complicazione dell'infezione c'è una risposta infiammatoria nota come **"sindrome da tempesta di citochine"**, in cui il sistema immunitario causa uno stimolo infiammatorio eccessivo che attacca le strutture dell'organismo e porta al danno multiorgano (polmoni, intestino, cuore, cervello, reni, fegato ect).⁸

Come per la SARS-Cov, anche per il COVID-19 le patologie sono:

-lesioni dell'apparato respiratorio: coinvolgono principalmente gli alveoli e sono prevalentemente costituite da alveolite polmonare desquamativa e bronchite.

Altre lesioni sono la formazione di membrane ialine, l'essudazione massiccia di cellule infiammatorie negli alveoli, l'emorragia irregolare e la necrosi focale

-danno agli organi immunitari: necrosi massiccia nella milza e la necrosi locale nei linfonodi

-vasculite sistemica: proliferazione, rigonfiamento e apoptosi (morte cellulare programmata) delle cellule endoteliali, con infiltrazione di monociti, linfociti e

⁷ Pomara C, Li Volti G, Cappello F.

COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy!

J Clin Med. 2020;9(5):1259. doi:10.3390/jcm9051259

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287760/>

⁸ Ye Q, Wang B, Mao J.

The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19.

J Infect. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194613/>

plasmacellule sia attorno alla circonferenza delle piccole vene che nelle pareti vascolari del cuore, polmone, fegato, rene, ghiandola surrenale e interstizio di muscoli striati. Necrosi e trombosi fibrinoide nelle piccole vene.

-reazioni di tossicità sistemica: degenerazione e necrosi delle cellule del parenchima nel polmone, nel fegato, nei reni, nel cuore, nella ghiandola surrenale, e delle cellule nervose nel cervello.

Oltre alla trasmissione respiratoria, la SARS-CoV può essere trasmessa attraverso il contatto con escrezioni e secrezioni del paziente (feci, urina, sudore). In particolare, è stato dimostrato per la SARS-CoV che l'apparato gastrointestinale può essere considerato un bersaglio primario, in quanto il virus presente in alimenti e acqua contaminati, o trasmesso per contatto diretto con le secrezioni ed escrezioni del malato, può entrare nel corpo umano attraverso le cellule epiteliali che ricoprono la superficie del tratto gastrointestinale.⁹

Un numero crescente di studi rafforza l'ipotesi **che il sistema gastrointestinale ha un ruolo preponderante nella patogenesi e nella trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2**, e ciò è di grande rilevanza sia per quanto riguarda la modalità di contenimento e di distanziamento sociale da attuare in caso di epidemia, che per orientare la terapia verso il potenziamento dell'immunità innata intestinale come strategia efficace per superare l'insufficienza dell'immunità antivirale.¹⁰

⁹ Ding Y, He L, Zhang Q, et al.

Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways.

J Pathol. 2004;203(2):622-630. doi:10.1002/path.1560

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC167761/pdf/PATH-203-622.pdf>

¹⁰ Cimolai, Nevio.

Features of enteric disease from human coronaviruses: Implications for COVID-19.

Journal of medical virology, 10.1002/jmv.26066. 28 May. 2020, doi:10.1002/jmv.26066

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283829/>

Risposta immunitaria al virus SARS-Cov-2

Il SARS-Cov-2 è un beta-coronavirus costituito da un filamento singolo di RNA con un involucro lipidico che contiene quattro componenti proteiche strutturali, di cui la più importante è la proteina S (Spike).

Questa proteina determina il tropismo del virus e la sua patogenicità, in quanto contiene il sito di legame per il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) che ne facilita l'ingresso nelle cellule che lo esprimono (in particolare le cellule dell'intestino) e costituisce il bersaglio degli anticorpi sia prodotti in seguito all'infezione naturale che alla vaccinazione.¹¹

Durante la risposta all'infezione virale da SARS-Cov-2 si possono distinguere le seguenti fasi:

Entrata del virus:

l'inizio della replicazione virale può causare la morte delle cellule infettate, perdite vascolari e rilascio di mediatori pro-infiammatori con l'attivazione di una **prima ondata di mediatori dell'infiammazione**.

Le citochine sono delle proteine prodotte dalle cellule in risposta all'infezione e sono implicate nella formazione di uno stato antivirale come prima linea di difesa non specifica e una successiva risposta specifica contro il virus.

Questo processo inizia attraverso il riconoscimento delle molecole virali da parte dei PRR (pattern recognition receptors – recettori dell'immunità innata), presenti come recettori transmembrana o in diversi compartimenti intracellulari.

Dopo il legame con il virus, il recettore (nel caso del SARS-Cov-2 sono i TLR 7 e 9) subisce un cambiamento strutturale che attiva una via di segnalazione nel citoplasma che a sua volta promuove l'espressione di diverse citochine.

Nel processo di infiammazione, le cellule infettate dal virus producono e secernono citochine proinfiammatorie come IL-1, IL-6, IL-8, TNF e IFN, coinvolte nella difesa precoce dell'organismo. Possono attivare le cellule presenti nel sito di infezione e reclutare cellule leucocitarie dal sistema circolante.

¹¹ <https://www.unisr.it/en/news/2020/3/viaggio-al-centro-del-virus-come-e-fatto-sars-cov-2>

A seconda dell'intensità di questa prima risposta infiammatoria l'infezione può essere asintomatica o sintomatica.

fase sintomatica dell'infezione virale:

i sintomi sono simili a quelli influenzali e durano circa 7-10 giorni.

Il sistema immunitario innato reagisce per bloccare la replicazione del virus.

Se la persona ha una risposta immunitaria efficiente l'infezione si risolve senza complicazioni.

La presentazione clinica dell'infezione da COVID-19 è più coerente con una **malattia virale subacuta** piuttosto che acuta.

Rispetto alle infezioni da influenza H1N1, in cui il tempo mediano di incubazione è di 2 giorni e la maggior parte dei ricoveri in unità di terapia intensiva si verifica entro 24–48 h dal ricovero, i pazienti con infezione da COVID-19 si presentano in ospedale con un tempo mediano di incubazione di 5-7 giorni e sono generalmente ricoverati in ospedale per altri 3-4 giorni prima di richiedere l'ammissione al reparto di terapia intensiva.¹²

È importante fare presente che rispetto ad altri virus respiratori, l'infezione da SARS-CoV-2 determina una **risposta antivirale inferiore caratterizzata da bassi livelli di Interferone-I (IFN-I) e IFN-III e da un'iperinfiammazione dovuta all'elevata espressione di mediatori dell'infiammazione e di IL-6.**

In questa fase può manifestarsi l'**immunosoppressione**, dovuta sia alla deplezione (eliminazione selettiva dei linfociti T che hanno reagito contro il virus) che all'esaurimento delle cellule T, e ciò può contribuire alla persistenza virale e alla mortalità da COVID-19.

La **linfopenia** (diminuzione, assoluta o relativa, del numero dei linfociti nel sangue circolante) è l'anomalia di laboratorio più consistente ed è importante procedere con

¹² Zhou F, Yu T, Du R, et al.

Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038].
Lancet. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>

un intervento precoce e più urgente in presenza di una conta dei linfociti T bassa, in quanto i pazienti sono più vulnerabili alle infezioni secondarie.¹³

Quindi, in una parte di individui infetti, il SARS-CoV2 elude il riconoscimento da parte del sistema immunitario attraverso la soppressione dei meccanismi antivirali, favorendo la complicazione della malattia.

complicazione dell'infezione:

comparsa dei sintomi polmonari. **Il sistema immunitario reagisce in maniera esagerata all'infezione** non contenuta durante la prima fase con la produzione di alte quantità di mediatori dell'infiammazione. Se non si interviene farmacologicamente, la complicazione può progredire rapidamente alla fase più grave.

L'infiammazione del polmone è la causa principale delle complicazioni potenzialmente letali delle vie respiratorie nella fase grave, e come si è potuto dimostrare recentemente, **la coagulazione intravascolare disseminata è una delle patologie che portano a morte il paziente se non trattato opportunamente nella fase iniziale.**¹⁴

Successivamente alla fase di immunosoppressione/iperinfiammazione, le cellule infettate subiscono la morte cellulare e rilasciano particelle di virus insieme a componenti intracellulari che innescano di nuovo i meccanismi infiammatori innati attraverso il loro riconoscimento da parte dei PRR presenti nelle/sulle cellule immunitarie innate, con la risultante espressione di citochine pro-infiammatorie (tra cui IL-1 β , IL-6, TNF- α , ecc.), e l'attivazione delle cellule immunitarie adattative che vengono così coinvolte nella difesa dell'ospite.

¹³ Front. Immunol. 11:827. (2020) doi: 10.3389/fimmu.2020.00827

Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li M, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Zhang Y, Wu Y and Chen Y

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00827/full>

¹⁴ J Clin Virol. 2020 Apr 9;127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.

Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past.

Giannis D1, Ziogas IA2, Gianni P3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195278/pdf/main.pdf>

Quando le cellule immunitarie adattative (i linfociti T svolgono un ruolo centrale in questa fase) si attivano, innescano una "seconda ondata" di infiammazione (sindrome da tempesta di citochine e i suoi sottotipi), che si può riscontrare nei pazienti COVID-19 che hanno un deterioramento rapido dopo 7-10 giorni di infezione.

fase molto severa/fatale:

Il deterioramento clinico improvviso e rapido si manifesta spesso come un inaspettato aggravamento dei sintomi (febbre, dispnea) ed è correlato con un aumento dei livelli di marcatori della fase acuta (ESR, CRP, ferritina), coagulopatia (titoli elevati di D-dimeri, coagulazione intravascolare disseminata) e lisi cellulare (CK, LDH).

Nei pazienti più gravi, i parametri clinici e di laboratorio sono correlati ad un aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie (IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, TNF- α e sIL2-R α), evocativo di una tempesta di citochine.¹⁵

Queste manifestazioni sono legate all'attacco delle strutture dell'organismo da parte del sistema immunitario.

La tempesta di citochine si può verificare a causa della combinazione di una prima linea di difesa mediata dall'IFN I difettosa, o ritardata, seguita dalla produzione di livelli elevati e persistenti di citochine (ipercitochinemia) IL-6, IL-1 β e TNF- α e una risposta disfunzionale delle cellule T (generalmente di citotossicità).

Ciò si traduce in una compromissione dell'eliminazione delle cellule morte o infettate, un aumento della replicazione e diffusione virale che attiva ulteriormente i macrofagi, e culmina nel rilascio massivo di citochine multiple e nel danno multiorgano.

Durante la complicazione la persona può andare incontro a coinfezioni di tipo batterico (soprattutto ospedaliere antibiotico-resistenti) che aggravano ulteriormente il quadro clinico.

Fase post-infettiva:

sarà importante effettuare il monitoraggio dei pazienti che hanno superato le complicazioni, in quanto sono possibili reazioni autoimmuni a lungo termine.

¹⁵ Clin Immunol. 2020 Apr 27;215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448. COVID-19: Immunology and treatment options. Felsenstein S1, Herbert JA2, McNamara PS2, Hedrich CM3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185015/pdf/main.pdf>

Strategie di evasione immunitaria del SARS-Cov2

Come visto sopra, nelle **cellule epiteliali che esprimono il recettore ACE2**, la soppressione delle prime risposte pro-infiammatorie mediate dagli interferoni di tipo I (IFN) e dalle citochine IL-1, IL-6 e TNF- α ostacola il contenimento del virus.

L'induzione del danno cellulare endoteliale e vascolare e la morte cellulare a seguito della replicazione virale provocano **risposte infiammatorie forti** e scarsamente controllate, con conseguenti danni ai tessuti e infiammazione sistemica, che contribuiscono entrambi alla complicazione della malattia.

Nei **monociti/macrofagi tissutali** avviene invece un processo noto come **potenziamento dipendente dall'anticorpo (ADE)** in cui i complessi immunitari costituiti da anticorpi poco specifici contro il SARS-Cov-2 e da particelle virali possono essere inglobati dai macrofagi causando la loro infezione.

Nei macrofagi infettati, il virus anziché venire processato per essere presentato alle altre cellule del sistema immunitario, da un lato inibisce il segnale degli IFN di tipo I e dall'altro consente l'espressione pro-infiammatoria di IL-1, IL-6 e TNF- α , contribuendo alla sindrome della tempesta di citochine e al potenziamento fatale della malattia.

*Questo meccanismo avviene quando all'atto dell'infezione sono presenti **anticorpi IgG non neutralizzanti e in quantità sub-ottimale** che si formano in conseguenza di infezioni precedenti da coronavirus stagionali, o in seguito alla vaccinazione antinfluenzale.*¹⁶

In questi casi lo sviluppo della malattia respiratoria acuta coincide con la sieroconversione IgG antivirale.

Le risposte infiammatorie correlate a COVID-19 potrebbero anche essere indotte dalla disregolazione del sistema del complemento, un componente critico dell'immunità innata dell'ospite.

È noto che un sottogruppo di pazienti con COVID-19 sviluppa **lesioni vasculitiche, occlusione dei vasi sanguigni e infarti**.

¹⁶ Cegolon L, Pichierrì J, Mastrangelo G, et al.

Hypothesis to explain the severe form of COVID-19 in Northern Italy.

BMJ Glob Health. 2020;5(6):e002564. doi:10.1136/bmjgh-2020-002564

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295427/>

Rapporti istopatologici da sezioni di tessuto suggeriscono caratteristiche associate alla vasculite mediata dagli immunocomplessi, tra cui infiltrazione di monociti e linfociti all'interno e intorno ai vasi sanguigni, ispessimento delle pareti ed emorragia focale.¹⁷

Dal punto di vista del meccanismo d'induzione del danno, **le complicazioni gravi/fatali associate all'infezione da SARS-Cov-2 possono essere considerate una conseguenza dell'ADE.**

L'ADE spiega perché sono **a maggior rischio gli anziani** rispetto ai bambini e gli adulti sani, in quanto possiedono una quantità maggiore di anticorpi non neutralizzanti provenienti da infezioni da coronavirus o da vaccinazioni meno recenti, e presentano un sistema immunitario poco efficiente nel combattere le infezioni.

Sono suscettibili al potenziamento della malattia anche le **donne in gravidanza** e i **neonati sotto l'anno di età**, in caso di reinfezione.

Il siero iperimmune e le IVIG sono efficaci nel trattamento dei malati COVID-19 perché gli anticorpi trasfusi sono in grado di bloccare l'ingresso degli immunocomplessi virali nelle cellule del sistema immunitario.¹⁸

L'ADE è un fattore di rischio importante per le vaccinazioni contro il COVID-19 e l'influenza, a causa dell'elevata variabilità dei virus che può predisporre alla produzione di anticorpi non neutralizzanti.

Risposta immunitaria, età e differenza di genere

Età pediatrica

Nel neonato è presente una **ipogammaglobulinemia transitoria** che esordisce all'età di 3-6 mesi e dura solitamente 6-18 mesi, causata da un deficit transitorio di produzione di

¹⁷ Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.

Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 Feb 25]. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/pdf/main.pdf>

¹⁸ Rojas M, et al.

Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action
Autoimmun Rev. 2020;102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198427/>

anticorpi, per un fisiologico ritardo dell'inizio della sintesi anticorpale e per il calo degli anticorpi materni.

La finestra temporale in cui si ha l'ipogammaglobulinemia transitoria è detta anche **"finestra di vulnerabilità"** perché il neonato potrebbe essere esposto alle malattie infettive e soprattutto al rischio di complicazioni, senza un adeguato supporto da parte del sistema immunitario.

*In questo periodo qualsiasi aggressione al sistema immunitario da parte di sostanze tossiche (contaminanti ambientali, negli alimenti, farmaci, vaccini ect) ed agenti infettivi, può comportare ad un aumento del rischio di sviluppare successivamente malattie infettive croniche, cancro, allergia, autoimmunità e patologie dei sistemi neurologico, riproduttivo ed endocrino.*¹⁹

Gli anticorpi materni sono molto efficaci nel proteggere neonati e bambini dalla maggior parte delle malattie infettive durante i primi 6-12 mesi di vita, tuttavia è noto che si manifesta **un'inibizione della produzione di anticorpi vaccinali nei neonati** che presentano ancora gli anticorpi materni per un blocco dell'attivazione delle cellule B.²⁰

Inoltre, gli anticorpi non neutralizzanti materni di origine naturale (cioè provenienti da infezioni contratte prima della gravidanza dalla madre), o di origine vaccinale se la madre è stata vaccinata in gravidanza, sono stati implicati nel **potenziamento della malattia che si verifica nei bambini di età inferiore a 1 anno nati da madri immuni esposti all'infezione.**²¹

¹⁹ J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008;11(8):660-680. doi:10.1080/10937400802370923
Potential for early-life immune insult including developmental immunotoxicity in autism and autism spectrum disorders: focus on critical windows of immune vulnerability.
Dietert RR, Dietert JM.

²⁰ Niewiesk S.

Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies.
Front Immunol. 2014;5:446. doi:10.3389/fimmu.2014.00446
<https://academic.oup.com/tropej/article/49/5/302/1690003>

²¹ Virology. 2016 Apr;491:79-88. doi: 10.1016/j.virol.2016.01.015.
Heterologous challenge in the presence of maternally-derived antibodies results in vaccine-associated enhanced respiratory disease in weaned piglets.
Rajao DS, Sandbulte MR, Gauger PC, Kitikoon P, Platt R, Roth JA, Perez DR, Loving CL, Vincent AL.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825855/>

Le vaccinazioni di massa hanno notevolmente ridotto la trasmissione di anticorpi protettivi e hanno creato una **finestra di vulnerabilità molto più ampia nei neonati**. Tale fenomeno innaturale, creato dall'uomo, può essere considerato di fatto una **reazione avversa da vaccino molto grave**, le cui conseguenze nei paesi industrializzati possono essere mitigate dal fatto che le malattie infettive sono un fattore di rischio trascurabile rispetto ad altre patologie, ma possono avere un impatto di grande rilievo nei paesi in via di sviluppo in cui invece la mortalità infantile per malattie infettive è ancora molto alta.

Per quanto riguarda le **donne in gravidanza**, sulla base della conoscenza che nel loro primo e terzo trimestre presentano uno **stato pro-infiammatorio**, va tenuto presente che **la tempesta di citochine indotta dalle infezioni (come il COVID-19 ²²) e dalle vaccinazioni ²³ può potenziare ulteriormente lo stato infiammatorio con conseguenze molto gravi sia nella madre che nel feto ²⁴, e successivamente nel neonato**.

Le donne in gravidanza possono mostrare remissioni di malattie autoimmuni, ma diventano più suscettibili alle gravi complicanze dell'influenza e altre infezioni, ²⁵ e per

²² Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH.
Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint.
J Reprod Immunol. 2020;139:103122. doi:10.1016/j.jri.2020.103122
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156163/>

²³ Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F.
The how's and what's of vaccine reactivity.
NPJ Vaccines. 2019;4:39. doi:10.1038/s41541-019-0132-6
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6760227/>

²⁴ Garcia-Flores V, et al.
Inflammation-Induced Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes Can Be Improved by the Immunomodulatory Peptide Exendin-4.
Front Immunol. 2018;9:1291. doi:10.3389/fimmu.2018.01291
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015905/>

²⁵ Influenza Other Respir. Viruses 2013. 7, 1033–1039. 10.1111/irv.12055
Influenza in pregnancy.
Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582707/>

la stessa ragione, la risposta sierologica ai vaccini (es. vaccino antinfluenzale inattivato ²⁶) è particolarmente ridotta.

Per quanto riguarda i rischi delle vaccinazioni sono legati al **potenziamento della malattia** in caso di infezione postvaccinale e di reazioni avverse alla risposta infiammatoria da tempesta di citochine indotta dai vaccini.

Età avanzata

Con l'avanzare dell'età, il sistema immunitario subisce un profondo rimodellamento e declino, con grande impatto sulla salute e sopravvivenza. ²⁷

Questa senescenza immunitaria predispone gli anziani ad un **rischio più elevato di infezioni virali e batteriche acute**. I tassi di mortalità di queste infezioni sono tre volte più elevate nei pazienti anziani rispetto agli adulti più giovani.

Durante una normale stagione influenzale, circa il 90% dei decessi in eccesso si verificano nelle persone di età superiore ai 65 anni. Inoltre, le scarse risposte immunitarie spiegano la ridotta efficacia dei vaccini. ²⁸

Il cambiamento più critico dovuto all'invecchiamento nel sistema immunitario innato è **l'aumento delle citochine pro-infiammatorie** IL-1 β , IL-6 (la citochina dei geriatrici), IL-18 e TNF α , il quale porta all'insorgenza di uno **stato infiammatorio di basso grado** che probabilmente contribuisce all'aterosclerosi, alla demenza e al cancro. ²⁹

²⁶ PLoS One. 2013;8(4):e56700. doi:10.1371/journal.pone.0056700

Altered response to A(H1N1)pnd09 vaccination in pregnant women: a single blinded randomized controlled trial.

Bischoff AL et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3630160/>

²⁷ Transpl Int. 2009;22(11):1041-1050. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x.

The aging of the immune system

Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x>

²⁸ Sci Transl Med. 2013;5(171):171ra19. doi:10.1126/scitransmed.3004794 [published correction appears in Sci Transl Med. 2013 Jul 10;5(193):193er8].

Lineage structure of the human antibody repertoire in response to influenza vaccination

Jiang N, He J, Weinstein JA, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699344/>

²⁹ Mech Ageing Dev. 2007;128(1):92-105. doi:10.1016/j.mad.2006.11.016

Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans.

"Il fenotipo dell'invecchiamento", compresa l'immunosenescenza è il risultato di uno squilibrio tra meccanismi infiammatori e antinfiammatori con la conseguenza di uno stato definito come "inflamm-aging".

L'inflamm-aging è dovuto alla stimolazione cronica antigenica che si verifica nel corso della vita e allo stress ossidativo che comporta la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e prodotti tossici. Gli agenti nocivi sono prodotti dall'organismo come conseguenza dei normali processi metabolici (inevitabili) (ad es. specie reattive dell'ossigeno, ROS, da metabolismo ossidativo) o derivanti dall'esposizione a una varietà di fattori fisici (ad esempio raggi UV dall'esposizione solare) o agenti biologici (virus, batteri, parassiti).

Gli anziani hanno meno probabilità di beneficiare delle vaccinazioni come misure preventive contro le malattie infettive a causa dell'incapacità del sistema immunitario di attivare una difesa efficace.

Pertanto, si ritiene che l'invecchiamento riduca l'efficacia dei vaccini in conseguenza di un declino associato all'età nell'immunogenicità indotta dalla vaccinazione, e predisponga maggiormente al potenziamento della malattia mediata da anticorpi provenienti da infezioni o vaccinazioni precedenti.

La fascia di popolazione più anziana è più suscettibile alle complicazioni da COVID-19 anche a causa di una maggiore frequenza di disbiosi intestinale, dovuta all'invecchiamento e/o all'uso continuativo di farmaci che modificano il microbiota e ad una dieta scorretta³⁰, in particolare negli anziani lungodegenti in comunità.

Differenza di genere

Dai dati finora disponibili emerge che l'intera popolazione con SARS-CoV-2 è composta per il 58% da soggetti maschili. **Una maggiore letalità è a favore dei soggetti maschili in tutte le fasce d'età.**

Franceschi C, et al.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116321/>

³⁰ Nagpal R, et al.
Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights.
Nutr Healthy Aging. 2018;4(4):267-285. doi:10.3233/NHA-170030
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004897/>

Una predisposizione maggiore di rischio per il genere maschile si verifica quando le risposte immunitarie deboli sono alla base di un danno significativo ai tessuti da parte dell'infezione virale, mentre una predisposizione maggiore di rischio femminile si verifica quando le risposte immunitarie forti promuovono il danno dei tessuti.

*Si è visto che nel caso di infezioni da **coronavirus** gli estrogeni hanno un effetto **protettivo**, in quanto aumentano la produzione iniziale di interferoni di tipo I ad attività antivirale necessaria per bloccare la replicazione del virus, e stimolano l'attività di riparo, mentre gli androgeni hanno effetti immunosoppressivi.*

Ne segue che negli uomini la scarsa risposta immunitaria comporta un maggiore danno dei tessuti grave.

I geni regolatori immunitari codificati dal cromosoma X nel genere femminile causano livelli di carica virale più bassi e meno infiammazione rispetto all'uomo, mentre le cellule T CD4⁺ sono più alte con una migliore risposta immunitaria.

Inoltre, le donne generalmente producono livelli più elevati di anticorpi che rimangono più a lungo in circolo. Nelle donne la produzione di IL-6 infiammatoria dopo l'infezione virale è inferiore rispetto agli uomini ed è spesso correlata a una migliore longevità.

Le differenze sessuali nel microbioma intestinale sono parzialmente guidate dagli ormoni sessuali, che a loro volta contribuiscono alle differenze sessuali nell'immunità e nella suscettibilità a una moltitudine di infezioni e malattie croniche.³¹

Il **microgenderoma** definisce l'interazione tra microbiota, ormoni sessuali e sistema immunitario e comporta interazioni bidirezionali tra microbiota, ormoni, immunità e suscettibilità alla malattia.³²

³¹ Galligan C.L., Fish E.N. (2015) Sex Differences in the Immune Response. In: Klein S., Roberts C. (eds) Sex and Gender Differences in Infection and Treatments for Infectious Diseases. Springer, Cham

³² Elderman M, de Vos P, Faas M. Role of Microbiota in Sexually Dimorphic Immunity. Front Immunol. 2018;9:1018. doi:10.3389/fimmu.2018.01018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992421/>

La sindrome autoimmune/infiammatoria

Un sistema immunitario può essere considerato efficace solo quando può identificare e distruggere le cellule infettate dagli agenti patogeni, pur distinguendo tali cellule da quelle sane.

In caso di rottura della tolleranza immunitaria, il sistema immunitario non riesce a discriminare tra auto-antigeni e antigeni estranei, e si ha la manifestazione della **malattia autoimmune**, cioè una distruzione indesiderata delle cellule sane.

*La presenza di **autoanticorpi in pazienti che hanno sviluppato il Covid-19** causata dalla similarità della sequenza (mimetismo molecolare) tra autoantigeni e le proteine del SARS-CoV-2 può suggerire che un meccanismo autoimmune/infiammatorio possa essere un ulteriore evento che determina la severità della malattia.* ³³

“Alla luce delle informazioni sopra discusse sulla reattività crociata delle proteine SARS-CoV-2 con i tessuti umani e sulla possibilità di indurre autoimmunità, esacerbando condizioni già esistenti di salute precaria oppure determinando conseguenze imprevedute, sarebbe molto prudente fare ricerche più approfondite sulla capacità degli antigeni del SARS-CoV-2 di indurre reazioni autoimmuni.

La promozione e l'implementazione di un programma di "passaporto immunitario" così aggressivo in tutto il mondo in assenza di studi di sicurezza approfonditi e meticolosi può comportare un costo monumentale per l'umanità sotto forma di un'altra epidemia, questa volta di una marea crescente di malattie autoimmuni e dell'aumento degli anni di sofferenza che le accompagneranno.” (Vojdani A, Kharrazianb D) ³⁴

³³ Autoimmun Rev. 2020 Mar 24;102524. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524.

Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?

Caso F1, Costa L2, Ruscitti P3, Navarini L4, Del Puente A2, Giacomelli R3, Scarpa R2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271072/>

³⁴ Vojdani A, Kharrazianb D.

Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases [published online ahead of print, 2020 May 24]. Clin Immunol.

2020;108480. doi:10.1016/j.clim.2020.108480

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246018/>

Dr.ssa Loretta Bolgan

Loretta Bolgan