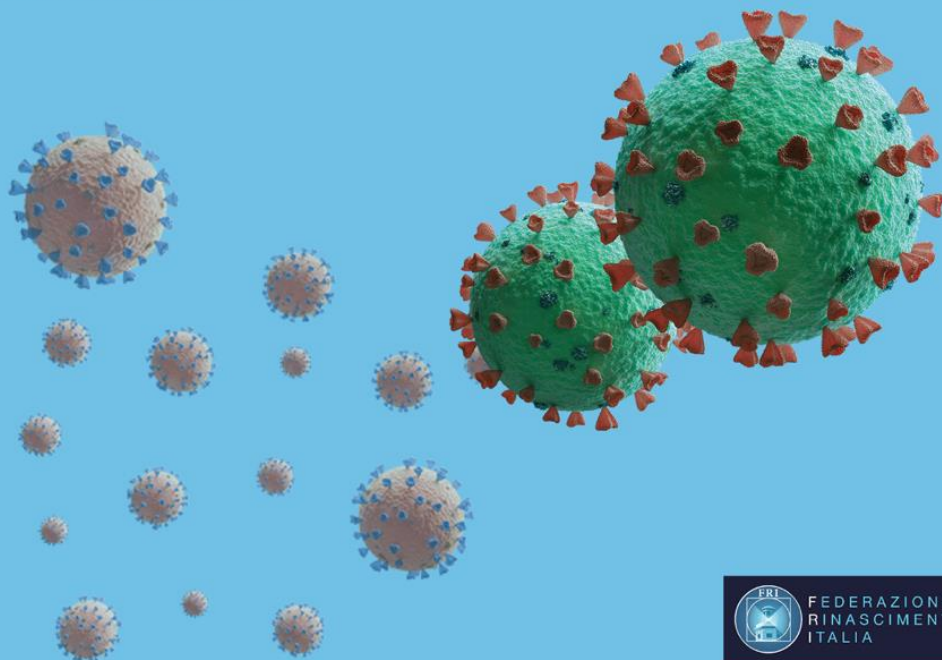


LE FASI DELLA MALATTIA DA COVID

DR.VINCENZO SIMONETTI

Membro Direttivo SIOOT
simonetti.vinc@gmail.com



Le fasi della malattia da Covid-19

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.

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.¹

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 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.²

¹ 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/>

² 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>

A questa si aggiunge anche una marcata **eosinopenia** (in questo caso assenza di eosinofili), associata ad una prognosi negativa.³

Quindi, in una parte di individui infetti, il SARS-CoV-2 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 polmonare intravascolare diffusa** è una delle patologie che portano a morte il paziente se non trattato opportunamente nella fase iniziale.⁴

Successivamente alla fase di immunosoppressione/iperinfezione, 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.

³ Li Q, Ding X, Xia G, et al.

Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study.

EClinicalMedicine. 2020;23:100375. Published 2020 May 3. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100375

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196382/>

⁴ Dennis McGonagle, James S O'Donnell, Kassem Sharif, Paul Emery, Charles Bridgewood

Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia

Lancet Rheumatol 2020; 2: e437–45 May 7, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)

[https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30121-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30121-1/fulltext)

*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.*

Va considerato che anche i mastociti sono una fonte di queste citochine proinfiammatorie e mediatori broncostrittori ⁵ e la causa della **sindrome da attivazione dei mastociti** ⁶ (i mastociti attivati dal virus inducono una **tempesta eicosanoide** con rilascio massivo di istamina, prostaglandina D2 (PGD2) e leucotriene C₄ (LTC₄) che inducono broncostrizione acuta e infiammazione polmonare), potenzialmente associata alle forme gravi da COVID-19 e al maggiore rischio di fibrosi polmonari post-infettive. ⁷

⁵ <https://www.cebm.net/covid-19/mast-cell-stabilisers-leukotriene-antagonists-and-antihistamines-a-rapid-review-of-effectiveness-in-covid-19/>

Mast Cell Stabilizers as a Supportive Therapy Can Contribute to Alleviate Fatal Inflammatory Responses and Severity of Pulmonary Complications in COVID-19 Infection
<https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1061074>

⁶ Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ.
Covid-19 Hyperinflammation and Post-Covid-19 Illness May Be Rooted in Mast Cell Activation Syndrome [published online ahead of print, 2020 Sep 10]. Int J Infect Dis. 2020;S1201-9712(20)30732-3.
doi:10.1016/j.ijid.2020.09.016
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7529115/pdf/main.pdf>

Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H.
Recent advances in our understanding of mast cell activation - or should it be mast cell mediator disorders?
Expert Rev Clin Immunol. 2019;15(6):639-656. doi:10.1080/1744666X.2019.1596800
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003574/>

⁷ Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, et al.
Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19?
Cancer Metastasis Rev. 2020;39(2):337-340. doi:10.1007/s10555-020-09889-4
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207990/pdf/10555_2020_Article_9889.pdf

Sanchez-Gonzalez MA, Moskowitz D, Issuree PD, Yatzkan G, Rizvi SAA, Day K.
A Pathophysiological Perspective on COVID-19's Lethal Complication: From Viremia to Hypersensitivity Pneumonitis-like Immune Dysregulation.
Infect Chemother. 2020;52(3):335-344. doi:10.3947/ic.2020.52.3.335

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) 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.⁸

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.*

Va segnalato che il SARS-Cov-2 aumenta i livelli nelle cellule di una molecola nota come bradichinina causando un fenomeno definibile come "**tempesta di bradichinina**". La bradichinina induce dolore e provoca l'espansione dei vasi sanguigni e la perdita di liquido che porta a gonfiore e infiammazione del tessuto circostante. La fuoriuscita di

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533209/>

⁸ [Clin Immunol](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448), 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>

liquido nei polmoni indotta dalla tempesta di bradichinina, combinata con l'acido ialuronico prodotto in eccesso, si traduce nella formazione di un idrogel che impedisce l'assorbimento di ossigeno e il rilascio di anidride carbonica nei polmoni dei pazienti COVID-19 gravi.⁹

Gravi infezioni da SARS-Cov-2 sembrano causare profonde anomalie della coagulazione indotte dall'infiammazione in combinazione con una grave lesione delle cellule endoteliali e il conseguente rilascio massiccio del fattore di von Willebrand e attivatori del plasminogeno.

Questa coagulopatia probabilmente contribuisce alla trombosi microvascolare polmonare (**coagulopatia associata al COVID-19**), alla deposizione di fibrina broncoalveolare (che è un segno distintivo della sindrome da distress respiratorio dell'adulto) e alle complicanze tromboemboliche.¹⁰

Fase post-infettiva:

sarà importante effettuare il monitoraggio dei pazienti che hanno superato le complicazioni, in quanto sono possibili **reazioni autoimmuni a lungo termine**.¹¹

⁹ Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al.

A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm.

Elife. 2020;9:e59177. Published 2020 Jul 7. doi:10.7554/eLife.59177

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7410499/>

¹⁰ Becker RC.

COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy.

J Thromb Thrombolysis. 2020;50(1):54-67. doi:10.1007/s11239-020-02134-3

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225095/>

¹¹ Talotta R, Robertson E.

Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic.

World J Clin Cases. 2020;8(17):3621-3644. doi:10.12998/wjcc.v8.i17.3621

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7479552/>

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.¹²

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.

¹² Wen J, Cheng Y, Ling R, et al.

Antibody-dependent enhancement of Coronavirus

[published online ahead of print, 2020 Sep 10]. *Int J Infect Dis.* 2020;100:483-489.

doi:10.1016/j.ijid.2020.09.015

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7483033/>

Roncati L, Palmieri B.

What about the original antigenic sin of the humans versus SARS-CoV-2?

Med Hypotheses. 2020;142:109824. doi:10.1016/j.mehy.2020.109824

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204740/>

Yang L, Liu S, Liu J, et al.

COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics.

Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):128. Published 2020 Jul 25. doi:10.1038/s41392-020-00243-2

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381863/>

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. ¹³

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

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. ¹⁴

¹³ 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/>

¹⁴ 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/>

L'ADE è un fattore di rischio importante per le vaccinazioni contro il COVID-19 ¹⁵ e l'influenza ¹⁶, a causa dell'elevata variabilità dei virus che può predisporre alla produzione di anticorpi non neutralizzanti.

Dr. Vincenzo Simonetti
Membro Direttivo SIOOT
simonetti.vinc@gmail.com

¹⁵ Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ.

Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies.

Nat Microbiol. 2020 Oct;5(10):1185-1191. doi: 10.1038/s41564-020-00789-5. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32908214.

<https://www.nature.com/articles/s41564-020-00789-5>

¹⁶ Rajão DS, Chen H, Perez DR, Sandbulte MR, Gauger PC, Loving CL, Shanks GD, Vincent A.

Vaccine-associated enhanced respiratory disease is influenced by haemagglutinin and neuraminidase in whole inactivated influenza virus vaccines.

J Gen Virol. 2016 Jul;97(7):1489-1499. doi: 10.1099/jgv.0.000468. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27031847.

<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000468#tab2>