

#03. Quello che “pensiamo di aver capito” e tutto quello che dobbiamo ancora sapere su COVID-19

La “tempesta citochinica”

C'è una ampia condivisione sull'idea che la “tempesta citochinica” scatenata dall'infezione SARS - CoV - 2 sia il mediatore centrale responsabile delle molteplici lesioni polmonari lungo l'albero respiratorio che sfocia in una inevitabile ARDS. Tuttavia, è necessario sapere di più riguardo al modo in cui gli incrementi nelle specifiche combinazioni di citochine (usando metodi standardizzati e intervalli definiti) potrebbero essere usati per descrivere ogni stadio della risposta infiammatoria mentre la malattia progredisce. Oltre ai surrogati comunemente proposti per descrivere la progressione della malattia (D-dimero, CRP, ferritina e livelli di procalcitonina, biomarcatori citochinici) non c'è un consenso sui valori di cut-off per valutare la progressione della malattia.

La stadiazione

Resta da definire una stadiazione della malattia che comprenda un'integrazione cellulare (neutrofilia, diminuzione dei linfociti, ecc.) con marcatori plasmatici solubili (D-dimero, ecc.) insieme ai cambiamenti delle citochine. Sulla base dei dati clinici attualmente riportati, la priorità potrebbe essere data alla combinazione di aumenti di IL - 6, TNF, IL - 1 β , IP - 10, D - dimero e ferritina con cambiamenti negli stati circolanti e di attivazione di mieloidi, neutrofili e le risposte delle cellule T, che insieme potrebbero fornire biomarcatori utile per comprendere la progressione.

Età e comorbidità

Sebbene l'età, le comorbidità combinate (malattie cardiovascolari, diabete, ecc.) e l'infezione batterica siano emerse anche come fattori di rischio per la malattia grave, non è chiaro come ciascuna di queste condizioni cambi la cascata immunoregulatoria, le caratteristiche della tempesta di citochine, coagulopatia e altri esiti infiammatori. La definizione di "trigger e amplificatori" condivisi o specifici della popolazione di una tempesta di citochine in specifiche fasi della malattia dovrà essere affrontata attraverso la di medicina di precisione.

La genetica e tanto altro...

Sappiamo pochissimo sulla genetica dell'ospite, sulle inevitabili modificazioni epigenetiche, sul ruolo svolto dal microbioma, sul remodeling funzionale delle reti immunoregolatorie, la comunicazione inter esosomiale, il ruolo del complemento, l'assetto neurologico, l'ambiente, la tenuta dei meccanismi immunoregolatori, l'invecchiamento, le malattie concomitanti e l'effettivo ruolo dei esosomi, il complemento, le condizioni neurologiche del paziente e i profili endocrini e polidrogeni. LE caratteristiche pandemiche di questa infezione impongono una definizione dell'impatto potenziale della razza (intesa come espressione genica) sugli esiti della malattia (nei caucasici è stato stimato un rischio di 3-4 volte maggiore).

Emostasi

Sebbene la coagulopatia sembri essere una grave complicazione nell'infezione COVID-19, potrebbe non essere necessariamente correlata alla gravità della malattia o presente esclusivamente durante o dopo una tempesta di citochine. Resta indeterminato come si attiva una coagulopatia in assenza di compromissione della capacità polmonare (ventilazione / perfusione) In effetti, è stato proposto che, in soggetti predisposti, il danno virale alveolare possa innescare una reazione infiammatoria sottostante che promuove una trombosi polmonare microvascolare o una sindrome tromboinfiammatoria endoteliale che colpisce i letti microvascolari oltre il polmone (ad es. Cervello e altri organi vitali), tuttavia mancano evidenze conclusive. Come i fattori immunitari più volte riportati in questa recensione (p. es., NETosi, IL - 6, attivazione dei macrofagi, risposta anticorpale, ecc.) possano contribuire a danneggiare i letti microvascolari o come determinare se tale danno predispone l'incidenza di un CRS. Pertanto, è prioritario identificare i principali fattori scatenanti molecolari dell'insufficienza multiorgano dopo una tempesta di citochine al fine di prevenire ulteriori esiti letali.

È necessario estendere gli studi di immunopatogenesi oltre gli adulti.

Sulla base degli studi sulle caratteristiche cliniche di COVID-19 in gravidanza, è noto che i neonati possono essere diversi dagli adulti (vedi sezione BIMBO-COVID), i pochi bambini covid-positivi raramente progrediscono con un decorso della malattia che richiede cure in terapia intensiva, tuttavia...

Incognite mortali

Non sappiamo quale percentuale di persone infette possa morire, e quante persone possono essere infettate da un “untore positivo”. Il numero totale di casi che ci viene comunicato è probabilmente molto più alto di quelli confermati finora. Sono stati proposti modelli epidemiologici per calcolare la gravità di un focolaio, ma non sappiamo ancora quali valori inserire nei modelli. Non è chiaro se il virus possa diffondersi prima che i sintomi si manifestino. Non sappiamo ancora come o quando il virus sia passato dalle foreste dell’Himalaya attraverso i deserti asiatici al mercato alimentare di Wuhan dove sembra che sia scoppiato l’epidemia fino a Codogno. Non sappiamo se ognuno di noi è ugualmente contagioso o perché è improbabile che alcune persone lo trasmettano, mentre altri fungono da super-diffusori e tanto altro ancora...

Infine per quanto riguarda la terapia, restano ancora da sistematizzare i tempi e i modi migliori per provare ad utilizzare la miriade di trattamenti “pseudo empirici” proposti durante la pandemia. Questo è sicuramente il punto più urgente da risolvere nei prossimi 60 giorni, prima del prossimo autunno.