

COVID-19: Anatomia Patologica Clinica

02- OSSERVAZIONI AUTOPTICHE

Apparato respiratorio

Ispezione

Mucosa nasale

Bronchi/trachea

Sacco alveolare

Setto alveolare

Rete linfatica

Rete linfatica

Milza

Apparato digerente

Esofago

Stomaco

Duodeno

Retto

Pancreas

Fegato

Cardiovascolare

Endotelio

Apparato Urinario

Rene

Nefrone

Glomerulo

Membrana di filtrazione

Podociti

Mesangio

Tubulo prossimale

Tubulo distale

Collettore

Endotelio renale

Riproduttivo maschile

Testicolo

Tessuto intertubulo leydighiano

Interstizio

Leydig

Barriera emato testicolare

Tubulo seminifero

Sertoli

Riproduttivo femminile

Placenta

Gravidanza

Neonati COVID

Bambini COVID

Sistema nervoso

SINTESI

APPARATO RESPIRATORIO

ISPEZIONE :

I polmoni presentano aree *iperemiche /emorragiche* (spotty") alternate a zone francamente *rosacee*. Riduzione del volume alveolare (come segnalato da indagini strumentali U-HRCT) associato a focolai embolici . Frequente è il riscontro di una broncopolmonite sovrapposta. [1]

Referto Wichmann (University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germania) segnala che in alcune autopsie i polmoni si presentavano " *congestionati e pesanti... Mentre il peso polmonare standard alla morte è in media 840 g per gli uomini e 639 g per le donne, i pazienti COVID-19 avevano un peso polmonare medio di 1,988 g,. Un deceduto di 85 anni aveva un peso polmonare più di quattro volte superiore alla media maschile a 3.420 g*"

MUCOSA NASALE

Massima espressione di ACE2 nelle cellule secernenti e nelle cellule ciliate è stato rilevato attraverso il sequenziamento dell'RNA a singola cellula (scRNA-seq) fornisce i profili di espressione delle singole cellule.

Sungnak W et al . SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020;26(5):681-687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6

BRONCHI/TRACHEA

Mucosa tracheo bronchiale integra, l' epitelio a tratti presenta figure di *esfoliazione* (Lukassen S 2020) con presenza intracellulare di *particelle di coronavirus* evidenziabili in microscopia elettronica a trasmissione (TEM) a localizzazione prevalente nelle *cellule ciliate*

Aumento delle secrezioni mucose nelle vie aeree superiori associate spesso a *mucosite neutrofila* della trachea. (osservazioni di A. Borczuk, Weill Cornell Medical Center [2])

SACCO ALVEOLARE

Nelle diverse autopsie i quadri alveolari descritti vanno dalle fasi proliferative a quelle fibrotiche.

Aspetto *enfisematoso* con epitelio a tratti *desquamante*. *Proteinosi*

Danno alveolare diffuso di tipo essudativo associato ad una congestione capillare massiccia spesso accompagnata da microtrombi nonostante in alcuni casi sia stato praticato trattamento anticoagulante (Menter T 2020). Alveoli dilatati a tratti collassati . Un dato interessante è dato dalla presenza di *megacariociti CD61 +* che, probabilmente, rappresentano megacariociti polmonari residenti, con ipercromasia nucleare, localizzati all'interno dei capillari alveolari.

a1. Pneumociti di tipo I

Atrofici, presentano positività immuncitochimica all' *antigene 2019-nCoV*

a2. Pneumociti di tipo II

Proliferanti e secernenti , presenza di *particelle di coronavirus* evidenziabili in TEM [3] effetto citopatico con nuclei allargati, con nucleoli "luminosi" (eosinofili) citoplasma granulare.

a3. Note di metaplasia squamosa

b. Essudati

Immunoistochimicamente simili a quelli descritti nella sindrome da stress respiratorio acuto .

c- Membrana ialina

Sono presenti membrane ialine sparse coerenti con il danno alveolare diffuso fibrinoso. Di aspetto gelatinoso, ricoprono l'epitelio e mostrano spessori differenti nei diversi settori del sacco alveolare [4]

d- Macrofagi

Macrofagi infiltranti *CD-68* e *CD-13*

Positività immuncitochimica all' *antigene 2019-nCoV*

Emofagocitosi; Presenza da diverse a numerose di cellule giganti multinucleate Langhans-like [5]

e- Linfociti

Presenza di linfociti T CD45 positivi

d- **Eosinofili**

pochi

e- **Neutrofili**

si attivano producendo NET (Neutrophil Extracellular Traps) attraverso il meccanismo della NETosi [6]
particelle di coronavirus evidenziabili in TEM (Sims AC 2020)

SETTO ALVEOLARE

a. **Matrice extracellulare**

Fibrosi interstiziale diffusa. Presenza di plasmacellule [7]

b. **Rete vascolare**

Note di emorragie peri-alveolari

Rami congesti, edematosi a tratti dilatati e /o disseminati da frequenti trombi .

Presenzadi megacariociti CD-61 positivi

c. **Microcircolo**

Microangiopatia trombotica generalizzata

Dilatazione abnorme del microcircolo (stimata + 20volte)

Proliferazione massiva dell'endotelio (gemme endoteliali)

Ampia infiltrazione di neutrofili nei capillari polmonari, con capillarite acuta associata a deposizione di fibrina e stravasamento nello spazio alveolare. (osservazioni di A. Borczuk, Weill Cornell Medical Center).

Frequenti microtrombi ialini [8]

Presenza di rolling linfo-monocitaria [9]

Conclusioni: Il quadro ricorrente comune a tutte le autopsie è quello di un danno alveolare diffuso, accompagnato da trombosi dei piccoli vasi associata ad una significativa emorragia . Un ulteriore rilievo è, in molti casi, una microangiopatia trombotica che coinvolge i polmoni. Una osservazione ricorrente è anche la sporadica segnalazione di infezioni secondarie. Sebbene la maggior parte dei pazienti abbia ricevuto una terapia antibiotica, l'assenza di infezione batterica o fungina suggerisce che questa non era la principale causa di morte

RETE VASCOLARE

Trombosi venosa profonda in oltre la metà dei pazienti in cui la tromboembolia venosa non era sospettata prima del decesso (casistica di Wichmann D 2020)

RETE LINFATICA

Linfoadenopatia mediastinica con linfonodi ovali ad asse corto

-**Linfonodi sentinella**, ilari e sottoscapolari

presentano necrosi diffusa (LX 2020) ed aree di apoptosi rilevate attraverso TUNEL (deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end label)

-**Milza**

La polpa bianca è parzialmente atrofizzata, i *follicoli linfoidi* sono diminuiti con una alterazione significativa del loro rapporto o del tutto assenti.

I linfociti T e B della milza in tutti i casi sono diminuiti in maniera variabile.

Le *cellule B CD20 (+)* tendono ad accumularsi nella guaina linfoide attorno all'arteria splenica.

Il numero di *cellule NK* non cambia in modo significativo

Presenza di *necrosi* diffusa e *apoptosi* linfocitaria rilevata attraverso TUNEL e reazione FAS

Presenza dei macrofagi CD68 CD169 (entrambi ACE+) positivi per nucleoproteina SARS-CoV-2 e FAS protein .

E' descritta anche una maggiore infiltrazione di *neutrofili* e occasionalmente di *plasmacellule*; attivazione *macrofagica* e figure di *emofagocitosi* con *particelle di coronavirus* evidenziate in TEM.

Ciò suggerisce che durante l'infezione SARS-CoV-2. i macrofagi *CD169 +* potrebbero contribuire alla diffusione virale, all'eccessiva infiammazione e alla morte delle cellule linfocitarie ed alla marcata linfoenia[10]

APPARATO DIGERENTE

ESOFAGO

Assenza di lesioni mucosali significative (endoscopia +Ematossilina Eosina)
Infiltrato occasionale di linfociti confinato alla *regione epiteliale squamosa*
Rilevamento (immunofluorescenza) di ACE2 nelle *cellule ciliate* della componente ghiandolare

STOMACO

Assenza di lesioni mucosali significative (endoscopia +Ematossilina-Eosina)
Rilevamento (immunofluorescenza) di ACE2 e della *proteina virocapsidica* nelle cellule principali delle *ghiandole gastriche*
Presenza nella *lamina propria* di numerose plasmacellule e di *linfociti infiltranti* associati ad aree di edema interstiziale

DUODENO

Assenza di lesioni mucosali significative (endoscopia + Ematossina-Eosina)
Rilevamento (immunofluorescenza) di ACE2 e della *proteina virocapsidica* nelle *ghiandole di Brunner*
Presenza nella lamina propria di numerose plasmacellule e di linfociti infiltranti associati ad aree di edema interstiziale

RETTO

Assenza di lesioni mucosali significative (endoscopia + EE)
Rilevamento (immunofluorescenza) di ACE2 e della proteina virocapsidica nelle *cripte di Lieberkun*
Presenza nella lamina propria di numerosi plasmacellule e linfociti infiltranti associati ad aree di edema interstiziale [11]

PANCREAS

Sia le popolazioni cellulari del compartimento esocrino che quello endocrino esprimono l'ACE2 con una intensità simile a quella misurabile a livello polmonare. Il 3% dei pazienti COVID- 19 lievi e il 15% con una sintomatologia "importante" presentano danni della funzione pancreatica che vanno da un alterato controllo della glicemia ad una pancreatite necrotizzante (Liu F 2020)

Complessivamente l'enorme casistica clinica cinese riporta che i disturbi gastrointestinali sono rari (circa il 5%), con alterazioni biochimiche della funzionalità epatica (dal 10 al 20%) e oltre a riferire una lieve infiammazione non sono riportati dati relativi a una pancreatite indotta da coronavirus e da COVID-19 in particolare. Dalla letteratura si ricava che esistono coorti di pazienti COVID-19 In cui circa il 40% presentava sintomi gastrointestinali, incluso dolore addominale ed un 16% dei pazienti con grave infezione da COVID-19 e con elevati livelli di amilasi sieriche suggerendo l'esistenza di una profonda disfunzione pancreatica.

La meta-analisi su 83 studi (78.874 pazienti ospedalizzati con COVID-19 confermato in laboratorio) dimostra che il diabete preesistente è significativamente associato a un maggior rischio di malattia grave / critica e mortalità nei pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19.

Mantovani A et al . Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies [published online ahead of print, 2020 May 29]. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;S0939-4753(20)30207-6.

FEGATO

Ingrassato con infiltrazione cellulare infiammatoria (Liu C ; Xu L 2020).Dilatazione sinusoidale con infiltrati linfocitari. La steatosi microvescicolare (iatrogena ?) con lieve infiammazione .Necrosi epatica multifocale
Costante risalita del diaframma correlata ad epatomegalia [12]

CARDIOVASCOLARE

Il cuore appare ingrandito, marcata ipertrofia ventricolo sinistro (South AM 2020)

Quando segnalata la dilatazione del ventricolo destro era spesso associata ad un elevato BNP (peptide natriuretico cerebrale)

-Pericardio: Idropericardio diffuso . Pleure ispessite

-Miocardio : Necrosi cardiomiociti con infiltrati linfocitari T CD4+ (diagnosi: miocardite, secondo i criteri di Dallas) . In alternativa poichè i linfociti erano adiacenti, ma non circostanti potrebbero indicare una manifestazione precoce di una miocardite virale in assenza di un significativo infiltrato infiammatorio linfocitario

I periciti del miocardio esprimono alta positività immunoistochimica per ACE2 e flogosi diffusa, se infetti potrebbero necrotizzarsi.

-Endocardio: infiammazione diffusa

-Microcircolo coronario: aspetto ischemico,

Frequente la segnalazione di amiloide senile [13]

ENDOTELIO

Vacuolizzazione delle cellule endoteliali e parziale “denudazione” dell'endotelio (per distacco membrana basale) con concomitante deposizione di fibrina. Disorganizzazione del lining endoteliale, formazione di spazi vuoti tra le cellule endoteliali occupati occasionalmente da leucociti e piastrine. L'infiammazione subendoteliale è sostenuta da piccoli linfociti.[14]

Nello studio Ackerman (Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. NEJM 21 may 2020) in 7 deceduti sono descritte *lesioni endoteliali* associate alla presenza di *virus intracellulare* e ad una *trombosi diffusa con microangiopatia*. I microtrombi alveolari capillari erano 9 volte più frequenti nei pazienti con Covid-19 rispetto a quelli documentati precedentemente e deceduti a seguito influenza A (A [H1N1]) - un ceppo associato con le pandemie influenzali del 1918 e del 2009. (P <0,001). Nei polmoni di pazienti con Covid-19, la quantità di crescita di nuovi vasi si realizza un meccanismo di *angiogenesi intussuscelliva* (no sprouting) più elevata di quella che si realizza di norma nei polmoni di pazienti con influenza (P <0,001).

APPARATO URINARIO RENE/NEFRONE

-GLOMERULO

Ialinosi delle arteriole afferenti con sporadiche aggregazioni ed ostruzioni lungo il gomitollo capillare .Presenza di aggregazione ed ostruzione eritrocitaria diffusa lungo i capillari peritubolari. Assenza di frammentazione eritrocitaria o piastrinica e/o trombi di fibrina. In **11 pazienti ipertesi** la ialinosi si presentava più estesa e pronunciata con accumulo di plasma nello spazio di Bowman. La colorazione CD235a (specifica per glicoforina A eritrocitaria) ha confermato che l'ostruzione microvascolare era composta prevalentemente da eritrociti. La colorazione della sezione seriale per CD61 (marker piastrinico) ha mostrato una colorazione minima nello stesso campo, escludendo una attivazione piastrinica.

-MEMBRANA DI FILTRAZIONE

In 2 su 3 pazienti diabetici, i cambiamenti ultrastrutturali caratteristici della nefropatia diabetica erano rilevabili in TEM , compreso un aumento dello spessore della membrana basale glomerulare (lamina rara interna)

-PODOCITI

In parte vacuolizzati e tendenza a deaderire dalla lamina basale. Presenza in TEM di particelle virali (diametro compreso tra 65 e 135nm, lunghezza media delle spike 25nm)

-MESANGIO

Reattivo con quadri suggestivi di rimodellamento (“rappresaglia mesangiale”), tendenza a legare IgA

-TUBULO PROSSIMALE

Dilatazione del lume tubulare, perdita parziale dei microvilli dell'orletto a spazzola e della positività . per ACE2 nella porzione apicale. Le cellule riassorbenti presentano vacuoli di dimensioni variabili, sporadiche

necrosi. Sono costantemente positive al CD147. A tratti, netto distacco e separazione dell'epitelio tubulare dalla membrana basale (riferito in 4 casi). Note di pielonefrite con focolai multipli di batteri e calchi polimorfonucleari diffusi nel lume dei tubuli con infiltrato infiammatorio reattivo quadro in sintonia con analogo flogosi polmonare (riferito in 2 casi) .Presenza in TEM di particelle virali (diametro da 65 a135nm, spike 25nm).

-TUBULO DISTALE e COLLETTORE

I tubuli distali e il collettore hanno mostrato "swelling" cellulare (rigonfiamento) occasionale associato ad una espansione edematosa dello spazio interstiziale senza una significativa infiammazione. Al contrario presenza di infiltrati linfocitari in aree di fibrosi aspecifica, sottoglomerulari. Presenza in TEM di particelle virali (diametro da 65 a135nm, spike 25nm)

-ENDOTELIO RENALE

Rilevato attraverso la colorazione CD31 per le cellule endoteliali presenta "swelling" e degenerazione schiumosa (in 5 dei pazienti anziani e con importanti storie di ipertensione e diabete) In 3 casi, sono state identificate alcune aree con trombi frammiste associate a gravi lesioni dell'endotelio . Presenza in TEM di particelle virali (diametro da 65 a135nm, spike 25nm) [15]

RIPRODUTTIVO MASCHILE

TESTICOLO

Le osservazioni provengono dal lavoro di Yang M Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications che analizza una coorte di 31 pazienti. In nessuno dei reperti istologici è stata dimostrata la presenza del virus mediante RT-PCR e/o microscopia elettronica a trasmissione

TESSUTO INTERTUBULO LEYDIGHIANO

-Interstizio

lieve infiammazione con infiltrato linfo-monocitario.

-Leydig

Il numero medio di cellule di Leydig era significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo (2,2 vs 7,8, p <0,001). Espressione di ACE2 e di TMPRSS2 (microarray eprofiling RNA) .Non tutte le Leydig esprimevano l'ACE2 tuttavia, le positive esprimevano anche un numero più elevato di geni associati alla replicazione e alla trasmissione virale.Si ricorda che La sottoregolazione dell'espressione dell'ACE2 correla con una compromissione della spermatogenesi

BARRIERA EMATO TESTICOLARE

Modifiche di alcune caratteristiche immunoistochimiche (non quantizzate)

TUBULO SEMINIFERO

-Nessuna modifica morfologica sia nella spermatogenesi che nella spermiostogenesi

Espressione di ACE2 e di TMPRSS2 (microarray eprofiling RNA)

La Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) indica come la GO Gene Ontology (GO) le categorie di geni associate alla riproduzione virale è attiva negli spermatogoni ACE2 positivi mentre tende progressivamente a diminuire durante la spermiostogenesi (da spermatiche a spermatozoi)

-Sertoli

Lesioni da lievi-moderate a gravi con swelling , vacuolazione e rarefazione citoplasmatica, distacco dalle membrane tubolari del basamento (gobbe di ancoraggio)

RIPRODUTTIVO FEMMINILE

Al momento mancano evidenze di una localizzazione del COVID-1. La prevalenza dei recettori di SARS-CoV2 attraverso il sequenziamento a singola cellula non dimostra la co-espressione di ACE2 con proteasi, TMPRSS2, Cathepsin B (CTSB) e Cathepsin L (CTSL) noti per facilitare l'ingresso di SARS2-CoV2 nel cellula ospite a livello di utero, miometrio, ovaia, tube di Falloppio ed epitelio mammario suscettibili all'infezione da SARS-CoV2. Questi risultati suggeriscono che questi distretti siano suscettibili all'infezione da SARS-CoV2. (Goad J 2020)

Goad J et al Female reproductive tract has low concentration of SARS-CoV2 receptors. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.06.20.163097. Published 2020 Jun 22. doi:10.1101/2020.06.20.163097

[17]

PLACENTA

Presso il *Department of Pathology, della Feinberg School of Medicine*, di Chicago, tra il 18 marzo ed il 5 maggio 2020 sono state esaminate *sedici placente* di gestanti che presentavano *sindrome respiratoria acuta grave da COVID-19*. L'analisi morfologica, confrontata con quadri istologici di placente "normali", evidenziava i segni di una *disfunzione placentare* associata a *malperfusione vascolare materna* (MVM). I vasi materni, ed il relativo *microcircolo*, presentavano anomalie strutturali associati a *trombi* e *microtrombi* che definivano una condizione di *ipercoagulabilità diffusa* in assenza di una infiammazione acuta e/o cronica localizzata. Il *microcircolo deciduale* materno presentava anomalie strutturali a livello delle "cork-screw", le arterie spirali che controllano l'erogazione del flusso di ossigeno e l'emodinamica del villo placentare. Un loro difettoso rimodellamento è il presupposto per una limitata crescita fetale

L'evoluzione della MVM può essere monitorata attraverso l'imaging placentare associato al doppler dell'arteria uterina, correlandolo con i livelli dei fattori di crescita angiogenici (in particolare fattore di crescita della placenta e la tirosina chinasi-1 solubile).

(Shanes ED et al. Placental Pathology in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 22]. Am J Clin Pathol. 2020;aqaa089. doi:10.1093/ajcp/aqaa089)

GRAVIDANZA

Gli *adattamenti fisiologici* materni durante la gravidanza espongono una gestante che contrae una polmonite ad affrontare un decorso complesso con il rischio di una maggiore morbilità e mortalità materno- fetale. In letteratura i dati sull'effetto delle infezioni da coronavirus e del COVID-19 in particolare sono scarsi e frammentari e pongono il problema della gestione di queste pazienti. *Am J Obstet Gynecol (maggio 2020) riporta una revisione ed una meta-analisi (database Medline, Embase, Cinahl e Clinicaltrials.gov) delle conseguenze di una infezione da coronavirus e da COVID-19.*

In particolare analizza gli esiti della gravidanza (nascita pretermine, preeclampsia, rottura delle membrane, crescita fetale, aborto spontaneo, modalità del parto) ed i risultati perinatali (disturbi fetali, punteggio Apgar <7 a 5 minuti, asfissia, ammissione al reparto di terapia intensiva neonatale, decesso perinatale e neonatale, evidenza di trasmissione verticale). Il 90% delle pazienti ospedalizzate con polmonite da coronavirus erano esposte ad un rischio maggiore di esiti ostetrici avversi, rispetto alla popolazione generale e in particolare i casi di COVID associati a tassi relativamente più alti di nascite pretermine, preeclampsia, parto cesareo e morte perinatale. Non sono segnalati casi di evidenza clinica di trasmissione verticale.

(Di Mascio D et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(2):100107. 10.1016/j.ajogmf.2020.100107)

Sono in molti a ritenere che alcune delle *pre-eclampsie* diagnosticate in corso di Covid-19 siano in realtà delle *Preeclampsia-like syndrome* differenti dalla forma reale. Uno studio prospettico/ osservazionale coordinato dalla *Unità Materno fetale del dipartimento di Ostetricia dell'Università di Barcellona* ha valutato la differenza tra i risultati clinici, ecografici e biochimici nelle *preeclampsia reali* e in quelle riscontrabili in gestanti con COVID-19.

In una corte di 42 gravidanze consecutive sono state classificate in base alla gravità della polmonite due gruppi: A (COVID-19 grave:34 casi) e B (COVID-19 non grave: 8casi).Nelle gestanti con sospetta pre-eclampsia stati valutati oltre ai segni e sintomi caratteristici (ipertensione, proteinuria, trombocitopenia, enzimi epatici) anche parametri specifici correlati (Indice di pulsatilità dell'arteria uterina (UtAPI) e fattori angiogenici (tirosina chinasi-1 solubile fms-simile / fattore di crescita placentare [sFlt-1 / PlGF]). Nel gruppo A sei donne (14.3%) presentavano i segni ed i sintomi della preeclampsia. Tuttavia i livelli di sFlt-1 / PlGF e UtAPI anomali sono stati riportati e dimostrati in un solo caso.

In conclusione. Le gestanti COVID positive possono sviluppare una *pre eclampsia-like sindrome* differenziabile da quella reale attraverso una valutazione dei valori di sFlt-1 / PlGF, LDH e UtAPI. Gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli della sua esistenza e monitorare con cautela le gravidanze con sospetta preeclampsia.

(Mendoza M et al Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. BJOG. 2020;10.1111/1471-0528.16339. doi:10.1111/1471-0528.16339)

In condizioni di normalità i *neutrofili* che attraversano le camere di scambio placentari (sistemi tamburo) vengono disattivati dall'azione *trofoblasto* attraverso la dismissione di *vasoactive intestinal peptid*. Il VIP sintetizzato dal *sincizio trofoblasto*, regola l'interazione della placenta con il sistema immunitario. Il VIP crea all'interno della camere un *microambiente antinfiammatorio* capace di modulare il profilo funzionale dei monociti, la polarizzazione M1-M2 e delle cellule T regolatorie, e interferisce con la produzione di ROS. In particolare inibisce la *NETosi* e la conseguente formazione di trappole extracellulari e/o accelera l'apoptosi dei neutrofili, consentendo la loro eliminazione da parte dei macrofagi fagocitici.

Nelle gravidanze complicate ed in corso di una *tempesta citochinica* il *sincizio trofoblasto* rilascia in particolare *interleuchina-8* che annulla l'azione del VIP attivando così la *NETosi* e una condizione di *pre-eclampsia*. Le *trappole extracellulari di neutrofili* (NET) sono anche coinvolte e nella patogenesi di molte malattie autoimmuni, tra cui l'APS la *sindrome vascolare antifosfolipidica*.

Calo G et al.. Trophoblast cells inhibit neutrophil extracellular trap formation and enhance apoptosis through vasoactive intestinal peptide-mediated pathways. Hum Reprod. 2017;32(1):55-64. doi:10.1093/humrep/dew292

Ramhorst R, Calo G, Papparini D, et al. Control of the inflammatory response during pregnancy: potential role of VIP as a regulatory peptide. Ann N Y Acad Sci. 2019;1437(1):15-21. doi:10.1111/nyas.13632

NEONATI COVID

(vedi anche sezione BAMBINI COVID)

I dati attuali (15 giugno 2020) indicano che i livelli di RNA virale nel sangue materno sono bassi e non ci sono prove definitive di infezione della placenta da SARS-CoV-2. I rapporti disponibili finora suggeriscono che la trasmissione perinatale di SARS-CoV-2 può avvenire ma è rara. Tra 179 neonati testati per SARS-CoV-2 alla nascita da madri con COVID-19, la trasmissione è stata sospettata in 8 casi, 5 con SARS-CoV-2 RT-PCR nasofaringea positiva e 3 con IgM SARS-CoV-2. Tuttavia, questi casi potevano essere collegati ad una infezione materna in prossimità del parto e non ci sono informazioni sull'esposizione durante il primo o il secondo trimestre di gravidanza. In letteratura sono disponibili dati dettagliati relativi 6 infezioni da SARS-CoV-2 neonatali a esordio precoce (<7 giorni) e 3 a esordio tardivo. Il Centro di Taiwan per il controllo delle malattie ha segnalato 24 bambini positivi al COVID-19 (senza documentazione clinica). I primi sintomi segnalati nei neonati infetti includevano mancanza di respiro, aumento della frequenza cardiaca, vomito, lamenti ed eruzioni cutanee diffuse in tutto il corpo. Successivamente si sono manifestati *trombocitopenia* con *funzionalità epatica anmala*, *emorragia gastrointestinale*. In particolare, uno dei neonati infetti è deceduto con un aumento della frequenza cardiaca, shock refrattario, sanguinamento gastrico, insufficienza multiorgano e coagulazione intravascolare disseminata. E' da segnalare che, la madre aveva avuto un sanguinamento vaginale nel terzo trimestre. Anche se la trasmissione verticale non è stata dimostrata una infezione perinatale da COVID-19 può tuttavia avere effetti devastanti sul neonato, causando problemi come sofferenza fetale, parto prematuro, difficoltà respiratoria, trombocitopenia accompagnata da una funzionalità epatica anomala e persino la morte.

-Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. 2020;9(1):51-60. doi:10.2103

-Egloff C et al. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 18]. J Clin Virol. 2020;128:104447.

BAMBINI COVID

(vedi anche sezione BAMBINI COVID)

Sono stati segnalati oltre 230 casi di bambini COVID-19 positivi. Secondo una prima valutazione i rappresentano, rispetto agli adulti, circa l'1% -5% dei casi diagnosticati. La patologia pediatrica si presenta in forma meno grave. Il 90% viene diagnosticato come malattia asintomatica, *lieve* o *moderata* anche se in circa il 6% può presentarsi in forma *grave*, in particolare in bimbi di età inferiore a 1 anno che presentano già una patologia di base. I modelli epidemiologici e clinici di COVID-19 e gli approcci terapeutici nei pazienti pediatrici rimangono ancora poco chiari e inesplorati sebbene siano state pubblicate diverse *revue*. Il

trattamento e la terapia si basa fundamentalmente sull'esperienza maturata negli adulti. Finora, non sono stati riportati decessi nella fascia di età pediatrica. Una domanda: cosa fare nei bambini COVID-19 sintomatici ?

-Tezer H et al . Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. Turk J Med Sci. 2020;50(SI-1):592-603. Published 2020 Apr 21. doi:10.3906/sag-2004-174

-Forestieri S et al Relationship between pregnancy and coronavirus: what we know [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;1-12.

-Sanna G et al Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review [published online ahead of print, 2020 May 30]. Eur J Pediatr. 2020;1-9. doi:10.1007/s00431-020-03699-0

SISTEMA NERVOSO

Le osservazioni istologiche disponibili sono frammentarie e descrivono un danno strutturale ai neuroni e alla rete endoteliale che si attuerebbe attraverso una apoptosi indotta dalla tempesta citochinica ed in particolare dall'azione combinata di TNF-alfa ed IL-1 e IL-6. [18]

IN SINTESI:

Le lesioni significative :

- Infiammazione essudativa alveolare
- Infiammazione interstiziale,
- Proliferazione dell'epitelio
- Formazione di una membrana ialina.
- Disfunzione endoteliale
- Vasculite
- Trombosi intravascolare

Da una prima valutazione le osservazioni istologiche suggeriscono come il COVID-19- si localizza anche e soprattutto in organi diversi dal albero respiratorio ed in particolare, in quei distretti tissutali con alta espressione di ACE2 e l'enzima di conversione dell'angiotensina come possibili recettori cellulari per COVID-19. Come questo "nuovo" coronavirus diffonda agli organi extrapolmonari rimane un enigma. È stata descritta una variazione genomica della SARS-CoV-2 circolante con una differente virulenza che necessita di ulteriori approfondimenti.

COVID-19: Anatomia Patologica Clinica

Gianfranco Tajana

To be continued...