

COVID-19: Anatomia Patologica Clinica

03-Considerazioni sui singoli reperti

[1] ISPEZIONE

L'ispezione è da correlare, quando disponibili, a precedenti ECO, TAC, NMR . In particolare la U-HRCT (ultra-high-resolution CT) può evidenziare i bronchioli terminali fino ai lobuli secondari di Reid e segnalare eventuali anomalie dimensionali presenti.

[2] TRATTO NASO-TRACHEA –BRONCHI

Il sequenziamento dell'RNA a singola cellula (scRNA-seq) fornisce i profili di espressione delle singole cellule. Per ottenere maggiori informazioni sui geni associati all'ACE2 nella mucosa nasale, utilizzando l'analisi di correlazione di Spearman Benjamini e Hochberg, risulta che i geni iper espressi sono quelli associati al metabolismo dei carboidrati, probabilmente a causa del loro ruolo nella sintesi della mucine nelle cellule caliciformi, ma principalmente un consistente numero di geni associati alle funzioni immunitarie, in particolare le funzioni immunitarie innate e antivirali (IDO1 , IRAK3, NOS2, TNFSF10, OAS1 e MX1) dove l'espressione di questi geni è leggermente più elevata nelle cellule caliciformi . Data la loro esposizione ambientale e in considerazione degli enzimi associati al recettore è plausibile che le cellule epiteliali della mucosa nasale possano essere condizionate nell'esprimere i geni immuno-associati in grado di ridurre la suscettibilità virale. (vedi *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.*

Sono stati descritti i livelli di espressione di ACE2 e TMPRSS2 nelle cellule derivate da rami bronchiali sottosegmentali ottenuti per *sequenziamento nucleare dell'RNA* per singola cellula. ACE2 è prevalentemente espresso in un sottotipo cellulare, "cellula secretoria transitoria", che mostra una maggiore vulnerabilità per l'infezione da COVID-19. (Lukassen S.2020) come ulteriormente convalidato da modelli in vitro su cellule ciliate umane (Sims AC .2005)

[3] PNEUMOCITI

La sofferenza marcata dei *pneumociti di tipo-1* e l'alterato rilascio e produzione di fattori surfattanti da parte dei *pneumociti tipo- 2* suggerisce una profonda interferenza nello scambio ematosico.

Gli anziani con *sindrome metabolica* presentano una scarsa capacità di ossigenazione tessutale a causa dei bassi livelli di eme ossigenasi intracellulare rendendoli praticamente più vulnerabili alla malattia, in particolare a livello alveolare sede dello scambio ematosico. In corso di COVID-19 si determina un ulteriore riduzione della ossigenazione HO-1 correlata. Da una analisi dei ricoveri ospedalieri incorso di COVID-19 si ricava un dato apparentemente paradossale: vengono ricoverati più pazienti non fumatori rispetto ai fumatori. Questo dato inaspettato si può spiegare in quanto nei fumatori si realizza una sintesi compensativa di HO-1. Molte terapie con proprietà antivirali ed alcuni anestetici (sevoflurano o isoflurano), ma in particolare , statine, curcumina, resveratrolo e melatonina inducono la sintesi di emo ossigenasi. Philip Hopper endocrinologo della Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of Colorado non esclude un "effetto serendipity" da studi controllati finalizzati a prevenire e trattare la malattia COVID-19 (*Hooper PL. COVID-19 and heme oxygenase: novel insight into the disease and potential therapies [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. Cell Stress Chaperones. 2020;1-4. doi:10.1007/s12192-020-01126-9*)

Attraverso il sequenziamento dell'RNA a singola cellula i *pneumociti di tipo 2* maschili coesprimono TMPRSS2 e ACE2 in quantità superiori a quelli femminili; svolgono funzioni essenziali per l'integrità alveolare attraverso il controllo del differenziamento delle *cellule staminali* e la qualità dei *tensioattivi prodotti*. La loro morte può contribuire al collasso alveolare e all'insufficienza respiratoria. La maggiore espressione nei maschi è stata correlata al maggior tropismo del Sars-cov-2 (*citato in Song H et al. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, and TMPRSS2 in prostate epithelial cells. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.04.24.056259. Published 2020 Apr 25.*)

[4] MEMBRANA IALINA

La *membrana ialina* interferisce drammaticamente con i meccanismi che regolano lo scambio ematosico. Sul suo possibile ruolo e come potenziale target terapeutico (Vedi Sinossi 6)

[5] SISTEMA MACROFAGICO M1/M2

I dati immunistochemici suggeriscono una rottura dell'equilibrio M1/M2 con la polarizzazione degli M1 ad attività proflogena nei confronti degli M2. La polarizzazione dei macrofagi è sempre più riconosciuta come un importante fattore patogenetico nelle malattie infiammatorie. I macrofagi M1 proinfiammatori promuovono le risposte T helper (Th) 1 e macrofagi M2 d'azione antiflogistica promuovono le risposte Th2. CD68 e CD163 sono utilizzati per identificare i macrofagi nelle sezioni tissutali. Tuttavia, la caratterizzazione dei macrofagi polarizzati in situ può essere evidenziata dall'analisi dei fattori di trascrizione, pSTAT1 e RBP-J per gli M1 e CMAF per gli M2. Nel COVID-19 è stato descritto un sottogruppo di M1 con geni attivati per la riparazione dei tessuti che inducono fibrosi e suggerendo che la patogenicità dei macrofagi infiltranti potrebbe estendersi oltre la promozione dell'infiammazione acuta e promuovere le complicanze fibrotiche osservate in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica flogistica [IL-6, IL-7, fattore di necrosi tumorale (TNF), chemochine infiammatorie tra cui il ligando 2 di CC-chemochina (CCL2), il CCL3 e il ligando di chemochina CXCL10 (CXCL10), nonché della forma solubile della catena α del recettore IL-2.]. Attivazione del sistema "monocito- macrofago" con progressiva trasformazione (resting, primed, activated, full activated) che culmina nella formazione di *cellule giganti* (Langhans like).

I possibili meccanismi che contribuiscono all'iperattivazione dei macrofagi derivati dai monociti che si osserva in pazienti con COVID-19.

La produzione ritardata dell' *interferone di tipo I* che porta ad un aumento degli effetti citopatici e all'aumentato rilevamento delle minacce microbiche promuove il rilascio avanzato di chemioattraenti monociti da parte di cellule epiteliali alveolari (e probabilmente anche da macrofagi e cellule stromali), portando a un reclutamento prolungato di monociti nel sangue nei polmoni. I *monociti* si differenziano in *macrofagi pro-infiammatori* attraverso l'attivazione del trasduttore del segnale Janus chinasi (JAK) e l'attivatore delle vie di trascrizione (STAT). I natural killer (NK) e cellule T promuovono ulteriormente il reclutamento e l'attivazione di macrofagi derivati da monociti attraverso la produzione di *fattore stimolante le colonie granulociti-macrofagi* (GM-CSF), fattore di necrosi tumorale (TNF) e interferone- γ (IFN γ). I *fosfolipidi ossidati* (OxPLs) si accumulano nei polmoni infetti e attivano i macrofagi derivati dai monociti attraverso la via del recettore *Toll-like 4* (TLR4) –TRAF6 – NF- κ B. Il rilevamento dei virus può innescare l'attivazione di *TLR7* attraverso il riconoscimento virale di RNA a singolo filamento. È possibile che gli *interferoni di tipo I* inducano l'espressione dei recettori di ingresso coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave, consentendo al virus di accedere al citoplasma dei macrofagi e di attivare l'*inflammasoma NLRP3*, portando alla secrezione di *IL-1 β maturo* e / o *IL-18*. L'*IL-1 β* può amplificare l'attivazione dei macrofagi derivati da monociti in modo autocrino o paracrino, ma può anche ridurre la produzione di *interferone di tipo I* nei polmoni infetti. L'impegno dei *recettori Fc γ* (Fc γ Rs) da parte dei complessi immunitari *IgG anti-spike* proteici può contribuire ad aumentare l'attivazione infiammatoria dei macrofagi derivati dai monociti.

[6] NET (Neutrophil Extracellular Trap) e NETosi

I neutrofili neutralizzano o eliminano i patogeni. Arsenal per neutralizzare o eliminare i patogeni attraverso :Fagocitosi, Produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), Rilascio di potenti enzimi battericidi mediante degranolazione, Formazione di trappole extracellulari di per NETosi. Le trappole si formano dall'estrusione di filamenti di DNA nell'ambiente extracellulare, dove possono irretire agenti patogeni invasivi. L'attività degli enzimi litici neutrofili elastasi (NE) o mieloperossidasi (MPO), la loro attività antimicrobica si amplifica all'interno delle reti. La NETosi può comportare la morte dei neutrofili (NETosi litica) o comportare la loro sopravvivenza (NETosi vitale). La cascata di segnalazione correlata alla NETosi comprende la produzione di ROS da parte della nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) ossidasi, la traslocazione nucleare di NE e MPO e la deaminazione dell'istone da parte del peptidil arginina deiminasi 4 (PAD4). Recentemente è stata scoperta una nuova forma di NETosi chiamata ApoNETosi. Questa forma unica, innescata dall'irradiazione UV, comporta l'apoptosi concomitante e la NETosi

[7] FIBROSI INTERSTIZIALE

Il tessuto fibrotico interstiziale è assimilabile ad un un biocomposito (PAS-ALCIAN positivo) formato da una miscela di proteoglicani e glicoproteine in cui sono dispersi ibridi di collageni (I, III, VI) tipici dello stato flogistico. La fibrina è in gran parte responsabile delle lesioni polmonari e dell' ipossemia. Il *plasminogeno* è un regolatore chiave della degradazione della fibrina, attivo nella guarigione delle ferite e nella risoluzione delle infezioni. In una corte di 13 pazienti l' inalazione per nebulizzazione di *plasminogeno liofilizzato* ha dimostrato essere efficace nel trattamento delle lesioni polmonari e nella gestione del 'iposseemia da COVID-19. (Per gli interessati:Yuanyuan Wu et al .*Plasminogen Improves Lung Lesions and Hypoxemia in Patients With COVID-19 QJM 2020 Apr 10;hcaa121.PMID: 32275753*)

[8] ALVEOLITE

Proteine, fluidi, globuli bianchi e detriti del tessuto polmonare distrutto si accumulano a livello alveolare determinando l'ispessimento della parete. L'insieme di queste modificazioni è in grado di determinare un significativo calo della pressione intra-alveolare indispensabile per un corretto scambio ematosico. Le note diffuse di angiogenesi riparativa abortita (ferma allo stadio gemma solida) ed un neo endotelio presumibilmente già in disfunzione stimolano importanti riflessioni cliniche

[9] ROLLING

Il "rolling" linfomonocitario suggerisce una *peripolesi attiva* (migrazione di cellule dal sangue al parenchima alveolare) attraverso un endotelio nettamente in disfunzione.

Le considerazioni [da 1 a 9] delineano il quadro complessivo di una polmonite interstiziale acuta associata a coinvolgimento microvascolare con deposizione di fibrina intra- ed extravascolare, con intrappolamento intravascolare di neutrofili e, frequenti microtrombi arteriosi. I risultati tomografici correlano con una progressione da moderata a grave degli infiltrati polmonari. L'allargamento dei vasi polmonari è stato osservato nelle aree in cui tendono a svilupparsi nuovi infiltrati polmonari; nella scansione TC è considerato un segnale radiologico predittivo precoce di danno polmonare.

Dalla analisi strutturale, ultrastrutturale ed immunoistochimica delle alterazioni complessive dell'albero respiratorio è possibile ricostruire la progressione dell'infezione e definire tre fasi cliniche strettamente correlate tra loro (vedi anche Sinossi da 1- 4, 14,24)

1-Fase asintomatica

L'infezione inizia a svilupparsi nella *mucosa nasale* dove la sua diffusione all'orofaringe viene rallentata o inibita da *meccanismi molecolari* di difesa innati (individuali) dislocati nelle porzioni apicali ed intercellulari dell'epitelio di rivestimento (Cellule Ciliate, Caliciformi, Brush Cell) mucosali e dagli automatismi della *risposta immune adattativa innata e individuale*. (vedi Sinossi da 1- 4, 14,24)

2- Fase lievemente moderata

Il danneggiamento dell'epitelio mucosale tracheo-bronchiale indotto dal virus può essere riparato se vengono risparmiate le cellule *basali cheratina positive* che, essendo cellule proto-differenziate possono rigenerare l'epitelio.

Questo non accade a livello dei *bronchioli respiratori* dove il virus distrugge le "*club cells staminali*" per azione citopatica diretta determinando un concomitante aggravamento delle condizioni respiratorie.

3- Fase devastante

si sviluppa e si amplifica all'interno della cavità alveolare dove il *Pneumocita 2* che esprime ACE-2 e (forse) il *Pneumocita 1* sono sotto il controllo del COVID. La perdita dei Pneumociti 2 provoca insufficienza respiratoria a causa della diminuita produzione di tensioattivo polmonare, con conseguente edema e perdita della possibilità di un repair alveolare essendo i Pneumociti 2 progenitori dei Pneumociti 1. Queste modificazioni determinano alterazioni profonde nello *scambio ematosico* con blocco progressivo del normale riassorbimento attivo del fluido alveolare. Il *danno endoteliale* successivo porta alla trasudazione delle proteine plasmatiche, alla formazione di *membrane ialine* e ad un essudato infiammatorio, caratteristico dell'ARDS. Una riparazione del danno epiteliale è teoricamente possibile ma è dipendente dal numero di Pneumociti 2 ancora funzionanti e dalla loro capacità di rispondere al danno subito (resilienza attraverso la espressione di heat shock protein) . Potrebbero attivarsi anche *percorsi di riparazione*

epiteliale alternativi che determineranno per i dimessi dalla terapia intensiva una malattia polmonare residua di non facile gestione.

Mason RJ. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020;10.1152/ajplung.00126.2020. doi:10.1152/ajplung.00126.2020

[10] RETE LINFATICA

I cambiamenti strutturali a carico della milza non sono correlati all'uso di *corticosteroidi a basso dosaggio* ma sono presumibilmente da considerare come una conseguenza dell'azione diretta del virus e delle reazioni indotte dal sistema immunitario. I *macrofagi CD169 +* potrebbero contribuire alla diffusione virale, all'eccessiva infiammazione e alla morte delle cellule linfocitarie ed alla marcata lipopenia (*Matthew D Park Macrophages: A Trojan Horse in COVID-19? Matthew D Park 1 Nat Rev Immunol . 2020 Apr 17;1.*)

[11] DIGERENTE

Sebbene SARS-CoV-2 possa penetrare principalmente nelle cellule attraverso la mucosa nasale *l'intestino tenue* può anche essere un importante sito di ingresso. Gli *enterociti* sono ricchi di recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) -2. I sintomi gastrointestinali iniziali che compaiono precocemente nel corso di Covid-19 supportano questa ipotesi. Inoltre, i virioni SARS-CoV vengono rilasciati preferenzialmente in modo apicale e non nella porzione basale delle cellule delle vie aeree. Pertanto, SARS-CoV dalla cavità nasale può migrare "passivamente" mediante *clearance mucociliare* e ottenere l'accesso al tratto gastrointestinale attraverso un'esposizione luminale. Inoltre, studi post mortem su topi infetti da SARS-CoV descrivono danni diffusi al tratto gastrointestinale, con *l'intestino tenue* che mostra segni di *marcata desquamazione* enterocitaria, *edema*, dilatazione dei piccoli vasi e infiltrazione di linfocitaria estesa ai linfonodi mesenterici con grave emorragia e necrosi. Infine, l'intestino tenue è ricco di *furina*, una proteasi serina che può scindere la *proteina spike* del coronavirus in due "pinchers" facilitando l'interazione del virione sia al recettore ACE che alla membrana cellulare. **Per i dettagli: Mönkemüller K et al. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. Rev Esp Enferm Dig. 2020;112(5):383-388.**

Gli effetti della tempesta citochinica aumentano la permeabilità e la disbiosi intestinale, sopprimendo così i livelli di acido grasso a catena corta, butirrato e aumentando il lipopolisaccaride circolante (LPS). Le alterazioni del butirrato e dell'LPS possono favorire la replicazione virale e la gravità dei sintomi dell'ospite. **(riportato in Anderson G et al. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. Rev Med Virol)**

[12] FEGATO

L'analisi di **11 studi osservazionali** per un totale di **2034** individui adulti (età media 49 anni [IQR 45-54], 57,2% uomini). La prevalenza complessiva di epatopatia cronica al basale era del **3%** (IC 95% 2% -4%; I2 = 29,1%). Gli individui con grave malattia COVID-19 presentavano alterazioni rilevanti degli enzimi epatici e del profilo coagulativo, probabilmente a causa della risposta immunitaria innata contro il virus.

Mantovani A et al Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis. Liver Int. 2020;40(6):1316-1320.

Il danno epatico ha maggiori probabilità di essere causato da reazioni avverse ai farmaci e da una infiammazione sistemica in pazienti gravi sottoposti a trattamento medico. Pertanto, il monitoraggio e la valutazione della funzionalità epatica devono essere intensificati durante il trattamento di tali pazienti.

Durante le anomalie metaboliche, l'espansione del grasso metabolicamente attivo ("condizione di grasso eccessivo") è parallela ai cambiamenti infiammatori cronici, allo sviluppo dell'insulino-resistenza e all'accumulo di grasso nella configurazione del NAFLD. L'interazione deleteria delle vie infiammatorie cronicamente attive nel NAFLD e acutamente nei pazienti COVID-19, può spiegare il danno epatico in un sottogruppo di pazienti e potrebbe condizionare un esito peggiore nei pazienti con NAFLD metabolicamente compromessi. In un sottogruppo di pazienti con NAFLD, la fibrosi epatica sottostante potrebbe rappresentare un fattore di rischio aggiuntivo e indipendente per la grave malattia di COVID-19, indipendentemente dalle comorbidità metaboliche. Le evidenze iniziali suggeriscono che un aumento della fibrosi epatica nel NAFLD potrebbe influenzare l'esito di COVID-19. (vedi Portincasa Pet al A. COVID-19 and

nonalcoholic fatty liver disease: two intersecting pandemics [published online ahead of print, 2020 Jun 26]. *Eur J Clin Invest.* 2020;e13338. doi:10.1111/eci.13338

[13] CARDIOVASCOLARE

Numerosi studi hanno mostrato un aumento dei biomarcatori cardiaci, principalmente troponine cardiache I e T nei pazienti infetti, specialmente quelli con patologie gravi. La miocardite è descritta come un'altra causa di morbilità tra i pazienti con COVID-19 e danno cardiaco acuto misurati attraverso troponine ad alta sensibilità elevata al momento del ricovero o durante il ricovero.

Si ritiene che COVID-19 possa avere un effetto sia diretto che indiretto sul sistema cardiovascolare; tuttavia, il meccanismo principale del coinvolgimento cardiovascolare sottostante è ancora incerto. Di particolare interesse è il ruolo dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina, che è ben noto per i suoi effetti cardiovascolari ed è anche considerato importante nella patogenesi di COVID-19. I meccanismi esatti di come SARS-CoV-2 può causare lesioni miocardiche non sono chiaramente compresi. I meccanismi proposti di danno miocardico sono danni diretti ai cardiomiociti, infiammazione sistemica, fibrosi interstiziale miocardica, risposta immunitaria mediata da interferone, risposta esagerata di citochine da parte delle cellule T di supporto di tipo 1 e 2, oltre alla destabilizzazione della placca coronarica e ipossia

"Intraluminal Carotid Artery Thrombus in COVID-19: Another Danger of Cytokine Storm?" È quello che si è chiesto il team del *Department of radiology* del Henry Ford Health System, di Detroit in particolare se la *tempesta citochinica* possa provocare la rottura di *placche aterosclerotiche vulnerabili*, con conseguente trombosi e ictus ischemico acuto. Vengono analizzati 6 pazienti con COVID-19 con ictus ischemico acuto causato dal un trombo arterioso carotideo intraluminale. Tutti i pazienti presentavano fattori di rischio vascolare tra cui *diabete* (83%), *iperlipidemia* (100%) e *fumo* (17%). Quattro pazienti hanno presentato infarti di grandi dimensioni con punteggi *NIHSS iniziali* di 24-30. Durante il loro ricovero in ospedale, tutti presentavano livelli elevati di *proteina D-dimero* e *C-reattiva*, 5 pazienti avevano elevati livelli di *lattato deidrogenasi* e *ferritina*, 3 di *interleuchina-6* e 2 avevano di *troponina*.

-Mohamud AY et al. Intraluminal Carotid Artery Thrombus in COVID-19: Another Danger of Cytokine Storm? [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;10.3174/ajnr.A6674.

[14] ENDOTELIO

Lo studio Ackeman ha confrontato le autopsie di sette pazienti covid-19 con i dati ricavati da 7 autopsie di deceduti per polmonite causata dal sottotipo H1N1 del virus dell'influenza A (A [H1N1]) - un ceppo associato con le pandemie influenzali del 1918 e del 2009. Lo studio riporta i risultati di una analisi dell'espressione genica correlata all'infiammazione che esaminava 249 geni utilizzando un nCounter Inflammation Panel (Tecnologie NanoString) ha rivelato somiglianze e differenze tra i campioni nel gruppo Covid-19 e quelli nel gruppo influenzale. Un totale di 79 geni correlati all'infiammazione erano regolati in modo differenziato solo in campioni di pazienti con Covid-19, mentre 2 geni erano regolati con modalità differenti nei pazienti con influenza. Viene proposto un modello di espressione condiviso per 7 geni.

La centralità dell'endotelio è sufficientemente definita da questa miscellanea (Varga Z. 2020)

Paziente trapiantato renale di 71 anni, con malattia coronarica e ipertensione arteriosa. Le sue condizioni sono peggiorate in seguito alla diagnosi di COVID-19 e ha richiesto la ventilazione meccanica. Il paziente è deceduto l'8 giorno. **L'analisi post mortem del rene trapiantato ha in TEM strutture di inclusione virale nelle cellule endoteliali**. Inoltre: presenza di cellule infiammatorie associate all'endotelio, evidenze di corpi apoptotici, nel cuore, nell'intestino tenue e nei polmoni insieme ad accumulo di cellule mononucleate e quadri di congestione vascolare.

Donna di 60 con disfunzione renale al 16 ° giorno, una ischemia mesenterica ha portato alla rimozione dell'intestino tenue necrotico. L'insufficienza circolatoria si è verificata nel quadro di una insufficienza cardiaca destra conseguente ad un infarto del miocardio con elevazione del segmento ST e l'arresto cardiaco che ha provocato la morte. L'istologia post mortem ha rivelato una **endoteliite linfocitaria nei polmoni, nel cuore, nei reni e nel fegato**, nonché una necrosi epatica. A livello dell'intestino tenue presenza di endotelialite dei vasi sottomucosi.

Paziente di 69 anni, iperteso aveva sviluppato insufficienza respiratoria a seguito di COVID-19 e necessitava di ventilazione meccanica. L'ecocardiografia mostrava una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra. Il collasso circolatorio ha indotto una ischemia mesenterica che ha comportato una resezione

dell'intestino tenue. L'istologia relativa ha rivelato un'endotelite prominente dei vasi sottomucosi e dei corpi apoptotici. Il paziente è sopravvissuto. Alcune considerazioni:

L'endotelio vascolare è un organo paracrino, endocrino e autocrino attivo indispensabile nella regolazione del tono vascolare e per il mantenimento dell'omeostasi vascolare. La *disfunzione endoteliale* sposta l'equilibrio vascolare verso una maggiore vasocostrizione con *ischemia, infiammazione, edema tissutale associato* e tendenza alla coagulazione. La presenza di elementi virali all'interno delle cellule endoteliali e l'accumulo di cellule infiammatorie, associata ad apoptosi suggerisce che l'infezione da SARS-CoV-2 facilita l'induzione dell'*endotelite* in diversi organi insieme alle inevitabili conseguenze cliniche. (Varga Z. 2020).

Questa ipotesi fornisce un razionale per le terapie finalizzate alla stabilizzazione dell'endotelio mentre si contrasta la replicazione virale, in particolare con farmaci anti-infiammatori anti-citochine, ACE-inibitori e statine. Questa strategia potrebbe essere particolarmente rilevante per i pazienti "fragili" con disfunzione endoteliale preesistente, associata a fumo, ipertensione, diabete, obesità e malattie cardiovascolari accertate.

[15]URINARIO

Le osservazioni sono in gran parte desunte da uno studio condotto su **26 pazienti** (Hua Su 2020) deceduti per insufficienza respiratoria a causa di COVID-19. È interessante notare che i principali partner di *CD147*, le *ciclofiline*, svolgono un ruolo importante nel processo di replicazione del coronavirus e l'inibitore delle ciclofiline, la *ciclosporina*, può efficacemente sopprimere la propagazione intracellulare del virus.

Una frazione significativa dei pazienti COVID-19 mostra anomalie della funzionalità renale. Studi retrospettivi su pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 a Wuhan, in Cina, riportano un'incidenza del 3% -7% che costituisce un indicatore di prognosi sfavorevole. La causa dell'insufficienza renale in COVID-19 non è nota, ma un meccanismo ipotizzato è l'infezione renale diretta da parte del virus causale, SARS-CoV-2. La *vacuolizzazione isometrica tubulare* osservata con microscopia ottica, correlata con vescicole a doppia membrana contenenti vacuoli osservata in microscopia elettronica, può essere un utile marker istologico per l'infezione attiva da SARS-CoV-2 in corso di biopsie renale o nei reperti autoptici. L'interessamento glomerulare in corso di COVID-19 va differenziato dalla *glomerulopatia collassante* (CG) è una variante istologica aggressiva e distinta della glomerulosclerosi focale segmentale caratterizzata da collasso del cieco glomerulare segmentario o globale con ipertrofia e iperplasia dei podociti sovrastanti. Questa condizione potrebbe essere una conseguenza della tempesta citochinica. In sintesi oltre all'effetto citopatico diretto della SARS-CoV2 sul "sistema nefrone", esiste anche l'effetto indiretto sulla immunità cellulo-mediata, la tempesta di citochine e il dialogo incrociato tra organi con possibili effetti sistemici. Questi meccanismi sono interconnessi e hanno profonde implicazioni terapeutiche che impongono la *rimozione extracorporea* di citochine infiammatorie.

[16] APPARATO RIPRODUTTIVO MASCHILE

Le osservazioni disponibili suggeriscono come il testicolo sia un potenziale bersaglio dell'infezione da SARS-CoV-2 con ricadute imprevedibili nella fisiopatologia della riproduzione umana. Anche il virus SARS, il "cugino" della SARS-COV-2 che condivide l'omologia genetica al 78% e nella stessa famiglia e genere, utilizza l'ACE2 per invadere le cellule in modo simile. Sorprendentemente, una serie di studi autoptici hanno indicato che la SARS provoca *orchite* caratterizzata da distruzione diffusa delle cellule germinali, pochi o nessun spermatozoo nel tubulo seminifero, membrana basale ispessita e infiltrazione dei leucociti. Tuttavia, la sequenza del virus SARS non è stata rilevata nel testicolo attraverso l'ibridazione in situ. La presenza di IgG nell'epitelio seminifero del testicolo SARS rifletteva gli effetti secondari di una risposta immunitaria drammatica. I sopravvissuti maschi di COVID-19, in particolare quelli con aspettative riproduttive, dovrebbero essere esaminati per la funzione testicolare e la funzione riproduttiva dopo il periodo di recupero. *TMPRSS2* (il marker più frequentemente alterato nel carcinoma prostatico primario) è di fatto un fattore critico che consente l'infezione cellulare da coronavirus, incluso SARS-CoV-2. La modulazione della sua espressione da parte degli *steroidi sessuali* potrebbe spiegare la prevalenza maschile a contrarre infezioni gravi, contribuire alla predominanza maschile di infezioni gravi e, dato che *TMPRSS2* non ha funzioni indispensabili conosciute e sono disponibili inibitori, è un possibile bersaglio interessante per la prevenzione o il trattamento delle infezioni virali respiratorie.

Attraverso il sequenziamento dell'RNA a singola cellula nell'epitelio prostatico le *cellule di hillock* e le *club cells* esprimono la più alta percentuale *ACE2* e *TMPRSS2*. Poiché entrambe queste proteine sono considerate necessarie per l'infezione, queste cellule a doppio positivo potrebbero potenzialmente fungere da riserve per l'infiltrazione di SARS-CoV-2 e il conseguente danno strutturale. È importante ricordare che queste cellule costituiscono circa lo 0,07% di tutte le cellule epiteliali della prostata. (Song H et al *Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, and TMPRSS2 in prostate epithelial cells. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.04.24.056259. Published 2020 Apr 25.*)

[17] APPARATO RIPRODUTTIVO FEMMINILE

Ang II, ACE2 e Ang- (1-7) regolano lo sviluppo e l'ovulazione del follicolo ovario, modulano l'angiogenesi e la degenerazione luteale e influenzano anche i cambiamenti regolari nel tessuto endometriale e nello sviluppo dell'embrione. Tenendo conto di queste attività, COVID-19 può "teoricamente" interferire con le funzioni riproduttive femminili regolando *ACE2*. In assenza di evidenze sperimentali è ipotizzabile che oltre alle *droplets* e alla trasmissione dei contatti, esista anche la possibilità di trasmissione da madre a figlio ed attraverso pratiche sessuali.

Covid- 19 e gravidanza: La storia di Vittoria

Questo rapporto mette in evidenza i dettagli su una gravida COVID-19 che purtroppo non è sopravvissuta. Questa donna di 27 anni (che chiamerò Vittoria) gestante di 30 settimane è stata ricoverata con febbre, mialgia e tosse. Le indagini di laboratorio hanno mostrato *leucopenia* e *linfopenia*, nonché un aumento dei livelli di *creatinina* e *CRP*. La prima radiografia del torace (opacità a chiazze bilaterali deboli) e la TAC (alcune opacità subpleurali di vetro smerigliato associate all'ispessimento pleurico) non sembravano essere tipiche dell'infezione polmonare iniziale COVID-19, tuttavia è stato avviato il trattamento per COVID-19. Nei giorni successivi a causa di difficoltà respiratorie, Vittoria fu intubata e sottoposta a ventilazione meccanica. Il feto alla nascita presentava un punteggio di *Apgar pari a 0* e non ha reagito al protocollo di rianimazione cardiopolmonare neonatale. Infine, a causa del peggioramento scandito dai risultati clinici e di laboratorio e dei correlati di imaging, in Vittoria è subentrata una *insufficienza multiorgano*. L'autopsia e le valutazioni istopatologiche dei polmoni hanno evidenziato una polmonite virale (effetto citopatico virale e un lieve aumento dello spessore della parete alveolare) e ARDS (membrana ialina). Inoltre, la reazione a catena della *trascrizione-polimerasi inversa (RT-PCR)* ha confermato l'infezione SARS-CoV-2 nei polmoni. A nostra conoscenza, questo è il primo rapporto di morte materna con infezione COVID-19 confermata. (Parisa Karami 2020)

[18] SISTEMA NERVOSO

La "famiglia COV" ed il COVID-19 in particolare mostra una spiccata neuroinvasività che le consente di entrare nel sistema nervoso centrale attraverso gli assoni dei neuroni del bulbo olfattivo, posti sotto la piastra cribriiforme, che esprimono il recettore *ACE2* e raggiungere da qui il tronco cerebrale causando disfunzione e / o morte dei neuroni dei centri cardiorespiratori nel midollo. Le osservazioni epidemiologiche, primo sintomo-dispnea (5giorni), ricovero- terapia intensiva) (8 giorni) suggeriscono che questa migrazione avvenga in circa 10-15 giorni e che l'anosmia può essere un indicatore precoce del coinvolgimento del SNC nel corso di COVID-19.

Per molti anni si è pensato che il cervello non abbia vasi linfatici convenzionali. Tuttavia esiste un drenaggio linfatico funzionale regolato attraverso le cellule gliali "via glymphatic". Si ritiene che questo sistema possa costituire una via di ingresso diretta con una diffusione a tutta la neocorteccia responsabile dei sintomi neurologici che spaziano dalla perdita della coscienza al delirio.

È stato confermato che le cellule gliali e i neuroni esprimono i recettori ACE-2, il che li rende un potenziale bersaglio di COVID-19. Insieme, si può ipotizzare che SARS-CoV-2 può influenzare il cervello penetrando nel cervello attraverso la piastra cribriiforme, che può spiegare i primi risultati del COVID-19 come alterato senso dell'olfatto o iposmia.

COVID-19: Anatomia Patologica Clinica

Gianfranco Tajana

To be continued...