

13-14 Marzo

A proposito di ASTRA-ZENECA: che confusione!

Confusione è la parola utilizzata per indicare un ordine che non si capisce. Spesso chiamiamo confusione anche il timore di prendere una decisione o di assumere una posizione. Voler eliminare la confusione e accettare una risposta solo perché è troppo spaventoso non avere una risposta è un buon modo per ottenere la risposta sbagliata. Albert Einstein consigliava: Dal disordine e dalla confusione cercate di tirare fuori la semplicità.

COVID-19 è, alla fine, una malattia endoteliale COVID-19 is, in the end, an endothelial disease

Peter Libby, [Thomas Lüscher](#)

Clicca su:

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/32/3038/5901158>

L'endotelio vascolare fornisce l'interfaccia cruciale tra il compartimento sanguigno e i tessuti e mostra una serie di proprietà notevoli che normalmente mantengono l'omeostasi. Questa gamma di funzioni strettamente regolata include il controllo di emostasi, fibrinolisi, vasomozione, infiammazione, stress ossidativo, permeabilità vascolare e struttura. Sebbene queste funzioni partecipino alla regolazione momento per momento della circolazione e coordinino molti meccanismi di difesa dell'ospite, possono anche contribuire alla malattia quando le loro funzioni solitamente omeostatiche e difensive si estendono e si rivoltano contro l'ospite. SARS-CoV-2, l'agente eziologico di COVID-19, causa l'attuale pandemia. Produce manifestazioni proteiformi che vanno dalla testa ai piedi, provocando il caos apparentemente indiscriminato su più sistemi di organi tra cui polmoni, cuore, cervello, rene e sistema vascolare. Questo saggio esplora l'ipotesi che COVID-19, in particolare nelle fasi complicate successive, rappresenti una malattia endoteliale. Le citochine, mediatori pro-infiammatori delle proteine, servono come segnali di pericolo chiave che spostano le funzioni endoteliali dalla modalità omeostatica a quella difensiva. L'endgame di COVID-19 di solito coinvolge una tempesta di citochine, un fenomeno flogistico alimentato da circuiti di feedback positivi ben compresi che governano la produzione di citochine e sopraffanno i meccanismi di contro-regolazione. Il concetto di COVID-19 come malattia endoteliale fornisce un quadro fisiopatologico unificante di questa infezione furiosa e fornisce anche un quadro per una strategia di trattamento razionale in un momento in cui possediamo una base di prove davvero modesta per guidare i nostri tentativi terapeutici di affrontare questo romanzo pandemia.

Dalla sezione SINOSSI :

#17. il paradigma Wichmann : non tutti i decessi COVID-19 sono una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

-Wichmann D et al Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. Ann Intern Med. 2020;Epub ahead of prin

Le limitate esperienze autoptiche segnalano sporadicamente la presenza di trombosi venose profonde. Wichmann sostiene che la trombosi sia un fenomeno importante e ricorrente nei pazienti con COVID-19".

La sua convinzione nasce dalla constatazione che su un totale di 12 autopsie COVID-19 effettuate dalla sua equipe in 4 casi era presente una massiccia embolia polmonare derivante da trombi situati nelle vene profonde degli arti inferiori. Erano inoltre presenti quadri di trombosi venosa profonda “recente” in assenza di embolia polmonare (in 9 autopsie) e a livello del plesso venoso prostatico(in 6 autopsie) .

Queste osservazioni autoptiche erano in sintonia con livelli elevati di lattato deidrogenasi, con il D-dimero e con la proteina C reattiva. In 4 casi era presente anche una lieve trombocitopenia. L’idea di Wichmann è supportata da numerose casistiche del recente passato che riferiscono come quasi la metà degli eventi tromboembolici venosi, se non di più, non vengono diagnosticati prima della morte, consolidando il sospetto che, gli eventi trombotici possono essere una caratteristica importante di COVID-19 che va pertanto, considerata non solo come una sindrome polmonare, ma come una sindrome da disfunzione multiorganica, che si manifesta in seguito a eventi trombotici venosi e arteriosi.

Pertanto la medicina generale deve porre attenzione a quei pazienti COVID-19 che non sono abbastanza malati da essere ricoverati in ospedale ma che tuttavia dovrebbero essere sottoposti ad una terapia preventiva. Egualmente, per i pazienti ricoverati in ospedale, ma non abbastanza malati per iniziare una terapia intensiva, ed ancora per quelli in terapia intensiva, ma che non hanno ancora necessità di un ventilatore, ed infine per quelli già collegati ad un ventilatore. Tutte queste sono condizioni in cui eventi tromboembolici se non riconosciuti, possono essere responsabili di quelle situazioni particolari in cui i pazienti COVID-19 sembrano apparentemente riprendersi per poi peggiorare rapidamente e morire. (vedi anche sinossi #7)

#26 Il “controverso” impiego dei corticosteroidi

-Tanaka, et al , Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy 8, 959–970 (2016)

Nelle ARDS associate alla sepsi vengono spesso somministrati corticosteroidi. Tuttavia, l'uso di corticosteroidi nei pazienti con SARS e MERS non ha migliorato la mortalità e ha comportato una ritardata clearance virale. Di conseguenza, il consenso degli esperti da parte delle autorità per le malattie infettive e dell'OMS è attualmente quello di evitare corticosteroidi sistemici nei pazienti COVID-19. Una possibilità teorica è che la soppressione dell'infiammazione da parte dell'antagonismo dell'IL-6 possa ritardare la clearance virale. Tuttavia, il blocco di IL-6 provoca anche una rapida riduzione dell'IL-10 sierico, una citochina immunosoppressiva secreta dai macrofagi, che può mitigare le preoccupazioni relative al prolungamento della clearance virale .Inoltre, è improbabile che una o due dosi di un antagonista dell'IL-6 provochino complicazioni, come infezioni fungine o osteonecrosi della mascella, che si verificano in pazienti a dosaggio mensile di questi farmaci per patologie croniche come l'artrite reumatoide.

Dalla sezione Anatomia Patologica Clinica

Sezione due: Osservazioni autoptiche

ENDOTELIO

Ackerman Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. NEJM 21 may 2020

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. 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 <0,00)

Sezione tre: Considerazioni sui singoli reperti

14 ENDOTELIO

Dati di genomica endoteliale.

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 è 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'endoteliite 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'endoteliite 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

Dalla sezione SLIDE

Genesi di una trombosi

Vai direttamente alla sezione SLIDE

Contengono informazioni integrative

Li X, Ma X.

Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS?

Crit Care. 2020 May 6;24(1):198.

Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favaloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV, Weitz JI, Lip GYH; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function.

COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 16;75(23):2950-2973.

Amraei R, Rahimi N.

COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction.

Cells. 2020 Jul 9;9(7):1652.

Colling ME, Kanthi Y.

COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms.

Vasc Med. 2020 Oct;25(5):471-478.

Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H.

Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.

Lancet. 2020 May 2;395(10234):1417-1418.

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D.

Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19.

N Engl J Med. 2020 Jul 9;383(2):120-128.

Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G.

Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19.

Nat Rev Nephrol. 2021 Jan;17(1):46-64.

Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM.

COVID-19 - A vascular disease.

Trends Cardiovasc Med. 2021 Jan;31(1):1-5.