

14Luglio

Anche gli specchi dovrebbero pensare più a lungo prima di riflettere

*Contentiamoci di far riflettere,
non cerchiamo di convincere.*
Georges Braque

Dal mese di gennaio ad oggi, con alcuni amici con cui condivido attraverso Baedeker queste mie *riflessioni*, ci siamo chiesti sull'utilità di riflettere *in maniera approfondita* (mediamente attraverso 2000 a 5000 parole) su i vari temi di questa pandemia e se non sia più utile dare dei flash (non più di 100 parole) facilmente fruibili su smartphone.

Federico ritiene che *riflettere in maniera dettagliata*, impedisce, od ostacola la capacità di trovare soluzioni concrete, che possano funzionare nel "mondo reale". *Margherita* teme che una *riflessione profonda* corra il rischio di finire facilmente nel "luogo comune". *Sono diversi* quelli che pensano che chi inizia a *riflettere meticolosamente* sia un *potenziale pessimista* e pertanto pericoloso perché può alimentare l'allarmismo dei media e di conseguenza la depressione e la paura dell'incertezza; inoltre ritengono di non avere il tempo per pensare alla dietrologia della pandemia (spillover o complotto ?, l'utopia dell'immunità di gregge ?) perché sono troppo occupati a combatterla nel loro quotidiano professionale. *Antonello* è sicuramente il più diretto e mi dice che le persone che *si credono intensamente impegnate a riflettere in privato* di solito non stanno facendo nulla per il pubblico, come il sottoscritto che privato dalla quiescenza universitaria del mio laboratorio sono *"costretto" a riflettere* per capire quanto sta veramente accadendo in questa pandemia.

In mezzo secolo di attività formativa ho sempre ricordato ai miei studenti di come sia *inutile* studiare senza riflettere, ma anche come sia *pericoloso* riflettere senza studiare. Leggere senza riflettere è come mangiare senza digerire, una slide chiudeva molte lezioni con la riflessione di *Stanislaw Jerzy Lec: rifletti, prima di pensare.*

Mentre sto scrivendo queste parole ore (sono le 07.00) leggo questa news:

"L'Ema sta analizzando i dati forniti" da Johnson&Johnson "sui casi della sindrome Guillain-Barre (Gbs) segnalati a seguito della vaccinazione" col siero, ed ha chiesto alla J&J di fornire "ulteriori dati dettagliati". Il rischio è da tre a cinque volte più alto tra i vaccinati col J&J rispetto alla popolazione generale negli Usa. Finora sono stati identificati circa 100 casi, prevalentemente tra gli uomini, molti dai 50 anni in su. La maggior parte è guarita, ma è stato registrato anche un decesso. (80 parole)

Già a partire dalle 08.30 la televisione (Agorà) comincia parlare di possibili *rare complicanze* dovute al *vaccino J&J* e nel corso della giornata i social ed i vari talk televisivi stanno cominciando a diffondere uno stato di inquietudine che, sicuramente, non incoraggia gli ultimi non-vax a vaccinarsi per raggiungere l'agognata green card indispensabile per viaggiare ed entrare in un pub o ristorante.

Che faccio ? Chi legge conosce benissimo la Guillain-Barre (GBS), lo spettro costante di ogni vaccinazione, certamente una condizione rara che pone complessi problemi di diagnosi differenziale. Inoltre negli ultimi due mesi (maggio-giugno) sono aumentati i *rumors* sulle correlazioni della GBS con il SARS-2 che a mio avviso non vanno trascurati e che mi permetto di segnalarvi.

Associazione tra COVID-19 e GBS

Durante questa pandemia, è stato più volte ipotizzato che alcune delle manifestazioni neurologiche segnalate come *me ictus*, *disfunzioni olfattive-gustative* (cioè anosmia e ageusia), *encefalite*, *mielite* e *GBS*, potessero essere associate all'infezione da SARS-CoV-2 (Ellul MA 2020). Uno studio sui pazienti che sono stati trattati nei dipartimenti di emergenza in Spagna(22 centri di ricerca) durante il periodo di picco della pandemia da marzo ad aprile 2020 ha dimostrato che la frequenza di GBS era più alta tra i pazienti con COVID-19 rispetto a quelli senza COVID-19 (0,15% contro 0,02%) (Fragiel M, 2021)

Anche un altro studio multicentrico condotto nel nord Italia ha suggerito un aumento dell'incidenza di GBS da marzo ad aprile 2020 rispetto a quella negli stessi mesi del 2019 (tasso annuo stimato in 2,43/1.000.000 e 0,93/1.000.000 rispettivamente nel 2020 e nel 2019) (Filosto M 2021)

Tuttavia, **Mark Ellul** dell' *Università di Liverpool* uno dei massimi esperti di GBS ritiene che una relazione causale tra GBS e infezione da SARS-CoV-2 sia ancora controversa (Ellul Ma 2020)

Una questione importante che dovrebbe essere considerata è che le severe misure di blocco dovute alla pandemia di COVID-19 hanno ridotto l'incidenza delle malattie infettive convenzionali che possono essere correlate al GBS. Ad esempio, uno studio su pazienti con GBS utilizzando i dati ottenuti dal *National Immunoglobulin Database* del Regno Unito ha dimostrato che il numero di pazienti con GBS trattati negli ospedali del Regno Unito è diminuito tra marzo e giugno

Caratteristiche cliniche e risposta terapeutica del GBS associato a COVID-1.

Le *caratteristiche elettrofisiologiche* di GBS associati COVID-19 sono generalmente caratterizzati da dati indicativi di *demyelinizzazione*, che è compatibile con AIDP. Tuttavia, sono stati segnalati anche pazienti considerati affetti da AMAN o AMSAN (Sriwastava S, Hirayama T, Morsy S 2021)

Secondo una revisione sistematica della letteratura da gennaio a giugno 2020, l'intervallo medio tra l'insorgenza dei sintomi di COVID-19 e GBS in 36 pazienti è stato calcolato in **11,5** giorni. Uno studio che ha valutato 30 pazienti con GBS associato a COVID-19 che sono stati diagnosticati in 12 ospedali di riferimento nel nord Italia ha riportato un intervallo più lungo (**24,2** giorni)

Un confronto delle caratteristiche cliniche ha rivelato che i pazienti con GBS con COVID-19 avevano più frequentemente AIDP, debolezza più grave che richiedeva il ricovero in terapia intensiva e ipotensione rispetto a quelli senza COVID-19. I risultati nel liquido cerebrospinale erano simili tra i gruppi GBS con e senza COVID-19. L'immunoglobulina endovenosa e lo scambio plasmatico sono stati utilizzati per il trattamento del GBS con COVID-19 (Filosto M, 2021)

Immunopatogenesi del GBS associata a COVID-19

È stato suggerito che l'esacerbazione di COVID-19 sia innescata da un'eccessiva risposta immunitaria dell'ospite indotta da SARS-CoV-2. Ad esempio, il rilascio di molecole di segnalazione infiammatorie, come le citochine, da cellule infette e leucociti è considerato importante nella patogenesi della sindrome da distress respiratorio acuto derivante dall'infezione da SARS-CoV-2 (Huang C)

Alcuni ricercatori hanno suggerito che ulteriori meccanismi autoimmuni risultanti dal *mimetismo molecolare* tra le proteine di superficie SARS-CoV-2 e le proteine umane partecipano alla patogenesi delle complicanze associate all'infezione da SARS-CoV-2, come la sindrome da *distress respiratorio acuto*, *la coagulopatia* e *GBS* (Lucchese Gn 2020)

Anticorpi IgG anti-ganglioside GD1b sono stati riportati in alcuni pazienti che presentano sindromi neurologiche associate all'infezione da SARS-CoV-2. Uno di questi pazienti ha mostrato i sintomi della **sindrome di Miller Fisher**, una variante del GBS caratterizzata da *oftalmoplegia acuta, atassia dell'andatura e areflessia* (Gutiérrez-Ortiz C 2020)

Poiché la sindrome di **Miller Fisher** è solitamente associata agli **anticorpi anti-GQ1b** il loro significato non è chiaro. Tuttavia sono strettamente associati all'atassia nei pazienti con GBS. Inoltre, uno studio precedente ha dimostrato la presenza di anticorpi **anti-GD1b** in alcuni pazienti che presentavano contemporaneamente sintomi di GBS e sindrome di Miller Fisher. Anticorpi contro GM1, GM2, GD1a e GQ1b sono stati riportati anche in pazienti con GBS associato a COVID-19 (Chan M 2021)

Gli anticorpi **anti-ganglioside** segnalati per essere associati a GBS tendono a essere trovati in pazienti con AMAN piuttosto che con AIDP. Sono necessari ulteriori studi sugli anticorpi per verificare l'ipotesi del mimetismo molecolare nel GBS associato all'infezione da SARS-CoV-2.

È stato stabilito che un'infezione da SARS-CoV o SARS-CoV-2 si verifica quando la proteina dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) nelle cellule ospiti si lega al dominio di legame del recettore delle proteine spike sulla superficie del virus. È interessante notare che è stato suggerito che le proteine spike di SARS-CoV-2 si legano anche agli **acidi sialici legati ai gangliosidi della superficie della cellula ospite**, il che potrebbe spiegare l'aumentata trasmissibilità di SARS-CoV-2 rispetto a quella di SARS-CoV.

Questa affinità delle proteine spike per i gangliosidi suggerisce che SARS-CoV-2 colpisce direttamente il sistema nervoso. Tuttavia, la RT-PCR per rilevare SARS-CoV-2 nel liquido cerebrospinale è solitamente negativa nei pazienti con GBS associato all'infezione da SARS-CoV-2, il che suggerisce che i meccanismi para-infettivi partecipano più probabilmente come nel GBS classico.

In attesa che l'EMA nelle prossime settimane dia le informazioni attese ritengo che queste riflessioni essenziali (800 parole) possono aiutarci a comprendere il significato di questo ulteriore allarme vaccinale.

Mark Twain sosteneva che ogni volta che ci troviamo sul lato della maggioranza, è il momento di fermarsi a riflettere e *le due parole più brevi e più antiche, sì e no, sono quelle che richiedono maggior riflessione (Pitagora)*. In definitiva la **riflessione** è quel processo mentale indispensabile attraverso il quale raggiungiamo una visione più chiara del nostro rapporto con gli avvenimenti del passato e che ci mette in grado di evitare pericoli che non incontreremo mai più sul nostro cammino. *Anche gli specchi dovrebbero pensare più a lungo prima di riflettere (Jean Cocteau)*

Riferimenti

- Ellul MA et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):767-783.
- Fragiel M et al. SIESTA (Spanish Investigators in Emergency Situations Team) network. Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré in Covid-19. Ann Neurol. 2021 Mar;89(3):598-603.
- Filosto M et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Jul;92(7):751-756.
- Ellul MA et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):767-783.
- Sriwastava S et al. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series. J Neurol Sci. 2021 Jan 15;420:117263.
- Hirayama T et al. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 in Japan. BMJ Case Rep. 2020 Oct 29;13(10):e239218.

- Morsy S et al. Epitope mimicry analysis of SARS-COV-2 surface proteins and human lung proteins. *J Mol Graph Model*. 2021 Jun;105:107836.
- Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
- Lucchese G et al. A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones*. 2020 Sep;25(5):731-735.
- Gutiérrez-Ortiz C et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020 Aug 4;95(5):e601-e605.
- Chan M et al. Una serie di casi di sindrome di Guillain-Barré a seguito dell'infezione da Covid-19 a New York. *Neurol Clin Pract*. (in stampa).