

3. Dicembre

Cos'è peggio, la vaccinazione o l'infezione naturale?

*Più che in ogni altra epoca storica,
l'umanità si trova a un bivio.
Una strada porta alla disperazione
e allo sconforto più assoluto.
L'altra alla totale estinzione.
Preghiamo il cielo che ci dia
la saggezza di fare la scelta esatta.*
Woody Allen

Il 20 Novembre nel report **Vaccinare i bambini: un rischio che non possiamo permetterci di non correre** scrivevo: *Senza la vaccinazione, è molto probabile che quasi tutti, compresi i bambini piccoli, saranno infettati dalla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ad un certo punto della loro vita. Quindi, la domanda per genitori e operatori sanitari è: cos'è peggio, la vaccinazione o l'infezione naturale?*

Ho analizzato i potenziali rischi della *miocardite* (vedi badeker) e i possibili effetti collaterali nell'ottica di fornire "dati rassicuranti", insomma un buon viatico per la campagna "vaccinale Junior". Tuttavia leggendo l'odierno comunicato stampa penso che sia utile fare il punto anche sulle relazioni tra *sindrome infiammatoria multisistemica e Covid-19*

Comunicato stampa n. 674 - La Commissione Tecnico Scientifica di AIFA (CTS), nella riunione del 1° dicembre 2021, ha approvato l'estensione di indicazione di utilizzo del vaccino Comirnaty (Pfizer) per la fascia di età 5-11 anni, con una dose ridotta (un terzo del dosaggio autorizzato per adulti e adolescenti) e con formulazione specifica. La vaccinazione avverrà in due dosi a tre settimane di distanza l'una dall'altra. I dati disponibili - rileva la CTS- dimostrano un elevato livello di efficacia e non si evidenziano al momento segnali di allerta in termini di sicurezza. Al fine di evitare possibili errori di somministrazione la CTS raccomanda, per la fascia di età in oggetto, l'uso esclusivo della formulazione pediatrica ad hoc suggerendo quando possibile l'adozione di percorsi vaccinali adeguati all'età. **Nel parere, la CTS osserva che "sebbene l'infezione da SARS-CoV-2 sia sicuramente più benigna nei bambini, in alcuni casi essa può essere associata a conseguenze gravi, come il rischio di sviluppare la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-c), che può richiedere anche il ricovero in terapia intensiva"**. Infine la CTS sottolinea che "la vaccinazione comporta benefici quali la possibilità di frequentare la scuola e condurre una vita sociale connotata da elementi ricreativi ed educativi che sono particolarmente importanti per lo sviluppo psichico e della personalità in questa fascia di età". Pubblicato il: 01 dicembre 2021

Fenotipi pediatrici della pandemia

Durante la pandemia della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) causata dalla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), sono emersi **tre distinti fenotipi clinici** nei bambini.

La maggior parte dei bambini con infezione acuta da SARS-CoV-2 **asintomatica o sviluppa sintomi lievi**.

Una piccola percentuale di bambini con infezione acuta, tipicamente adolescenti con comorbilità significative, sviluppa **sintomi respiratori gravi** che richiedono il ricovero o il ricovero nell'unità di terapia intensiva pediatrica.

Sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C),

Alcuni bambini possono sviluppare una sindrome **infiammatoria multisistemica (MIS-C)**, una

condizione iperinflammatoria caratterizzata da *febbre, infiammazione e disfunzione d'organo* nel contesto di una recente infezione da SARS-CoV-2. Con poche eccezioni, **MIS-C** sembra influenzare in modo univoco i bambini. Casi gravi di **MIS-C** si presentano con *shock e collasso cardiovascolare*, con un **60-80%** dei bambini che necessitano di cure pediatriche in terapia intensiva .

Fenomeno immuno-mediato postinfettivo ?

Il team di **Lee PY** del *Department of Cardiology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School* ritiene che **MIS-C** sembra essere la manifestazione di un *fenomeno immuno-mediato postinfettivo* distinguibili dalle altre manifestazioni di SARS-CoV-2. (Lee PY 2020) .

La fisiopatologia di queste presentazioni è *attualmente sconosciuta*.

Sono stati segnalati alti tassi di trombosi e complicanze comparabili con le trombosi descritte in pazienti adulti con COVID-19 grave. Queste complicanze sono state riportate in un report del *Mount Sinai Health System, (New York)* in giovani sani, senza precedenti comorbidità, sollevando la preoccupazione che queste complicanze trombotiche possano essere direttamente causate o esacerbate dall'infezione da SARS-CoV-2. (Oxley TJ, 2020).

Microangiopatia trombotica (TMA)

Alcuni studi negli adulti concordano nel ritenere la **microangiopatia trombotica (TMA)** come una potenziale causa di gravi manifestazioni di COVID-19. **TMA** deriva dal danno endoteliale dei piccoli vasi/capillari associati ad anemia emolitica, trombocitopenia e, in alcuni casi, danni significativi ad organi ed apparati. **TMA** è stata riscontrata in studi *post mortem* su pazienti adulti con COVID-19 (Jodele S 2014) (**verso non dove:** sezione Anatomia patologica)

Il ruolo "centrale" del complemento

Un meccanismo proposto per la **TMA** mediata da SARS-CoV-2 è l'attivazione del complemento, la cui disregolazione determina un'anomalo legame del complesso di **C5b9 solubile** alle membrane che causerebbe le manifestazioni cliniche tipiche della **TMA**.

Il **C5b9 solubile** (sC5b9) è un biomarcatore clinicamente dosabile ed è considerato come un indicatore di gravità nella **TMA associata al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT-TMA)**. I pazienti con sC5b9 marcatamente elevato presentano un aumento della mortalità.

Nei modelli murini dei coronavirus correlati (SARS-CoV e coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale), il knockout o il blocco dei componenti della via alternativa del complemento ha portato al miglioramento delle sindromi respiratorie gravi e alla diminuzione della produzione di citochine.

Caroline Diorio della *Division of Hematology, Children's Hospital of Philadelphia* ha pochi giorni fa ha pubblicato un lavoro che dimostra una presenza di livelli plasmatici di **sC5b9** elevati nei bambini con infezione da SARS-CoV-2, anche se presentano sintomi minimi di COVID-19.

Cosa ci dice questo report di importante

Il dato sorprendente che i livelli di **sC5b9** erano aumentati anche nei bambini con malattia minima o con un riscontro accidentale di infezione da SARS-CoV-2, suggerisce che qualsiasi esposizione a SARS-CoV-2 potrebbe essere sufficiente per indurre aumenti significativi. Questo dato implica che le sindromi cliniche SARS-CoV-2 sono associate a una *robusta attivazione del complemento*, anche quando i sintomi sono minimi.

L'aumento di sC5b9

Correla con una evidente *disfunzione renale*, gli aumenti si sono verificati indipendentemente dai parametri di laboratorio associate alla TMA, come , ad esempio, aumenti di LDH e diminuzione delle piastrine ed emoglobina.

sC5b9 si presenta elevato indipendentemente dai marcatori infiammatori.

La presenza di livelli elevati di sC5b9 in tutti i gruppi SARS-CoV-2 rispetto ai soggetti di controllo sani porta a concludere che l'attivazione del complemento e la microangiopatia trombotica sono prevalenti nei pazienti pediatrici con infezioni da SARS-CoV-2.

La fisiopatologia dell'attivazione del complemento nei pazienti pediatrici è probabilmente simile a quella nei pazienti adulti.

Le implicazioni a breve e lungo termine dell'attivazione del complemento nei bambini con SARS-CoV-2 continuano a non sono chiare, specialmente nei bambini con sintomi minimi o assenti.

E' importante rilevare che i trapiantati che sviluppano TMA possono sviluppare problemi clinici per tutta la vita, tra cui *ipertensione, ipertensione polmonare, ictus e malattia renale cronica*. È quindi non si può escludere che ci possano essere conseguenze a lungo termine non riconosciute. In corso di TMA riconducibili all'infezione da SARS-CoV-2.

In conclusione:

L' attivazione del complemento terminale è presente nei bambini (26) studiati al *Children hospital di Philadelphia* in tutto lo spettro dell'infezione da SARS-CoV-2 e che un'alta percentuale di questi bambini ha soddisfatto i criteri clinici per la TMA.

Gli aumenti di sC5b9 si sono verificati indipendentemente da altri marcatori di laboratorio associati a COVID-19 e MIS-C e sono associati a disfunzione renale.

Sebbene siano chiaramente necessari ulteriori studi, la valutazione della TMA clinica e delle complicanze della TMA dovrebbe essere presa in considerazione nei bambini ospedalizzati con SARS-CoV-2.

I bambini con sC5b9 elevata ed evidenza di TMA dovrebbero probabilmente essere monitorati per la risoluzione dei risultati e per potenziali sequele a lungo termine. Non è tuttavia chiaro se i bambini con sC5b9 elevato ma nessun'altra evidenza di TMA richiedano un monitoraggio serrato.

Riferimenti:

-Lee PY et al. *Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children*. J Clin Invest. 2020 Nov 2;130(11):5942-5950.

-Oxley TJ et al. *Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young*. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):e60.

-Jodele S et al. *Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults*. Blood. 2014 Jul 24;124(4):645-53.

-Diorio C et al. *Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations*. Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):6051-6063.