

28Marzo

L'incerto confine tra "lieve" e "grave": i markers di laboratorio negli adulti e nei bambini.

Parte Prima: gli adulti

*Di confini non ne ho mai visto uno.
Ma ho sentito che esistono nella mente di alcune persone.*
Thor Heyerdahl, esploratore

I latini dicevano *ex abrupto*, noi diciamo all'improvviso di *cosa che giunge imprevista, inaspettata, senza alcun preannuncio*. La cosa che mi incute più angoscia nella tragedia della pandemia è proprio temere che una *forma lieve* di infezione da covid possa appunto all'improvviso diventare *grave* e trascinare il paziente in un precipizio senza fine che può arrestarsi solo con la morte. In questa sezione ed in quella di domani cercherò di fare il punto su le indagini di laboratorio che potrebbero avvisarci che il nostro paziente bambino, adulto o anziano sta per varcare quel confine che separa la vita dalla morte

Citochine proinfiammatorie

Dati gli alti livelli di citochine indotti da SARS-CoV-2, il trattamento per ridurre il danno polmonare correlato all'infiammazione è un momento cruciale. I pazienti COVID-19 ricoverati in terapia intensiva presentano concentrazioni più elevate di *citochine proinfiammatorie* e, cosa importante, anche una maggiore secrezione di *citochine T-helper-2 (Th2)* capaci di sopprimere l'infiammazione (Huang C 2020). Tra i vari livelli di citochine infiammatorie e chemochine valutati in diversi studi, *il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α)*, *la proteina 10 indotta dall'interferone γ (IP-10)*, *la proteina 1 chemoattrattante dei monociti (MCP-1)*, *le chemochine (motivo CC)*, *ligando 3 (CCL-3)* e *interleuchine distinte (IL) (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10)* risultano significativamente associati alla gravità della malattia e particolarmente ricorrenti tra i casi ammessi in terapia intensiva. *IL-1 e IL-8 non risultano associati alla gravità*. Se analizzati attentamente, i livelli sierici di alcune interleuchine possono essere utili per discriminare tra malattia lieve e grave e possono essere usati come utili marcatori prognostici.

Parametri ematologici

Tra i parametri ematologici, *la linfopenia* è chiaramente associata alla gravità della malattia; i pazienti deceduti a causa di COVID-19 presentano una conta dei linfociti significativamente inferiore rispetto ai sopravvissuti. **Brandon Henry** del *Unità di terapia intensiva cardiaca, The Heart Institute, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati* ritiene che la replezione dei linfociti può essere considerato come un fattore importante ai fini di un "recupero" (Henry 2020). Tra i leucociti i globuli bianchi, *neutrofili*, *eosinofili*, *piastrine* e *conta delle cellule CD8*, sono da considerare dei *predittori parziali* nella discriminazione di COVID-19 da lieve a grave infatti il loro significato resta ancora ambiguo. È stato più volte segnalato che il *fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF)* risulta elevato nei pazienti in terapia intensiva ed è significativamente associato alla gravità della malattia

Considerazioni epatologiche

I pazienti con COVID-19 grave sembrano avere segni più frequenti di *disfunzione epatica* rispetto a quelli con malattia più lieve. Tra molti pazienti in terapia intensiva è stato osservato un aumento dei livelli di *alanina aminotransferasi (ALT)*, *aspartato aminotransferasi (AST)* e *bilirubina totale* (Zhang C 2020). Una concomitante infezione delle cellule epatiche con SARS-CoV-2 non può essere esclusa poiché il **2-10%** dei pazienti con COVID-19 presenta diarrea ed è stato rilevato RNA

virale sia nelle feci che nei campioni di sangue, il *Dipartimento di Chirurgia Generale, Ospedale Tan Tock Seng di Wuhan* ha ipotizzato la possibilità della presenza di un virus epatico (Yeo 2020). Tuttavia è anche probabile che qualsiasi infiammazione immuno-mediata, in particolare la *tempesta di citochine*, ma anche *l'ipossia associata alla polmonite*, possa portare a danni al fegato nei pazienti COVID-19 in condizioni critiche. (Zhang C 2020)

Proteina C-reattiva

I livelli di *proteina C reattiva* (CRP) sono aumentati nei pazienti con COVID-19 ed è stato dimostrato che i “sopravvissuti” monitorati dal *Institute of Pathology di Wuhan* avevano valori mediani di PCR di circa **40 mg / L**, mentre i deceduti avevano valori mediani di **125 mg / L**, confermando così l'esistenza di una correlazione tra gravità e prognosi della malattia (Ruan Q 2020). Altri *predittori di esito sfavorevole* includono i livelli sierici di *ferritina e lattato deidrogenasi (LDH)*. In pazienti con COVID-19 grave sono stati anche segnalati livelli elevati di *ferritina* dovuti a *linfoistocitosi emofagocitica secondaria* (sHLH) e sindrome da tempesta di citochine. Sulla base della temperatura corporea, dell'organomegalia, della citopenia delle cellule del sangue, dei *trigliceridi*, del *fibrinogeno*, dell'AST e dei livelli di *ferritina*, è stato proposto dal *Center for Inflammation and Tissue Repair, UCL Respiratory, Division of Medicine, University College London* un punteggio predittivo nell'ottica di monitorare una *linfoistocitosi emofagocitica secondaria* (Mehta P 2020)

Emostasi

Sono state osservate correlazioni di parametri di coagulazione anormali con prognosi infausta. Il laboratorio del *Dipartimento Ospedale Tongji di Wuhan* ha segnalato come i pazienti deceduti presentavano livelli significativamente più alti di *D-dimeri plasmatici e prodotti di degradazione della fibrina*, tempi di *protrombina aumentati* e tempi di *tromboplastina parziale attivata* rispetto ai sopravvissuti (Tang N, 2020). La *coagulopatia* e la *coagulazione intravascolare disseminata* sembrano essere associate ad alti tassi di mortalità. Tra i parametri della coagulazione, l'elevazione del **D-dimero > 1 ug / L** è stato il più forte predittore indipendente di mortalità. Il team di **Giuseppe Lippi** della *Sezione di Biochimica Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Verona* ha dimostrato come i livelli elevati di *troponina cardiaca* indicanti un danno cardiaco siano anche predittivi di mortalità nei pazienti in condizioni critiche (Lippi 2020).

I parametri ematologici e di coagulazione qui riassunti e l'aumento delle reazioni infiammatorie causate da varie citochine ed enzimi epatici sono un fenomeno ricorrente nei pazienti COVID-19. Tuttavia lo stato clinico (in particolare SpO₂livelli) e le concomitanti comorbidità dei pazienti COVID-19 determinano la necessità di un ricovero in terapia intensiva, i diversi parametri di laboratorio descritti possono facilitare la valutazione della gravità della malattia. È assai probabile che il decorso della malattia sia sfavorevole se *alcuni o tutti* questi parametri vengono alterati. In particolare andrebbe attentamente valutata una **bassa conta linfocitaria, i livelli sierici di PCR, D-dimeri, ferritina, troponina cardiaca e IL-6**, che possono essere utilizzati nella stratificazione del rischio per decidere cosa fare nei pazienti ospedalizzati. Per ottimizzare ulteriormente il *processo decisionale clinico*, sono ora urgentemente necessari grandi set di dati e solide meta-analisi.

Riferimenti

Velavan TP et al. **Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers.** Int J Infect Dis. 2020 Jun;95:304-307.

Huang C et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan,** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.

Henry BM. COVID-19, **ECMO, and lymphopenia: a word of caution**. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):e24.

Zhang C et al. **Liver injury in COVID-19: management and challenges**. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May;5(5):428-430.

Yeo C et al **Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?** Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr;5(4):335-337.

Ruan Q et al. **Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China**. Intensive Care Med. 2020 May;46(5):846-848.

Mehta P et al **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression**. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034.

Tang N et al. **Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia**. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847.

Lippi G et al. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis**. Prog Cardiovasc Dis. 2020 May-Jun;63(3):390-391.