

14.Marzo

Immunologia del "long COVID"

*Ora questa non è la fine.
Non è nemmeno l'inizio della fine.
Ma è, forse, la fine dell'inizio.*
Winston Churchill

Ora è finalmente chiaro. In una percentuale significativa di sopravvissuti COVID-19 può portare a malattie a lungo termine, spesso rubricate come sindrome di **long Covid** o **PASC**, **sequele post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2**. Tuttavia non vi è ancora un "consenso universale" nella definizione di **PASC**. I Centri americani per il controllo e la prevenzione delle malattie definiscono questa condizione come una sindrome che presenta **un'ampia gamma di problemi di salute nuovi, ricorrenti o in corso** che le persone sperimentano dopo **4 o più settimane** dall'infezione primaria da SARS-CoV -2. Al contrario, **l'Organizzazione Mondiale della Sanità** la ritiene una condizione che si manifesta in persone con infezione da SARS-CoV-2 confermata o probabile, di solito **a 3 mesi dall'inizio del COVID-19 con sintomi e che dura almeno 2 mesi** e non può essere spiegata da una diagnosi alternativa.

Una revisione sistematica del **Department of Surgery, Penn State College of Medicine and Milton Pennsylvania** di **57 studi** sottoposti a revisione paritaria di **250.351** sopravvissuti a COVID-19 che soddisfacevano i criteri di inclusione per **PASC**, ha riportato che l'età media dei pazienti era di **54,4** anni, il **56%** (maschi) e che il **79%** era ricoverato in ospedale durante COVID-19 acuto.

A 6 mesi, il **54%** dei sopravvissuti presentava almeno un sintomo **PASC**. I sopravvissuti al COVID-19 non ospedalizzati, che hanno sviluppato **PASC**, erano principalmente donne di mezza età.

In un sondaggio del **Department of Medical Endocrinology and Metabolism, del Copenhagen University Hospital Copenhagen**, su **445 pazienti** COVID-19 non ospedalizzati, i sintomi persistenti, più comuni quali affaticamento e difficoltà di memoria e concentrazione, sono stati segnalati dal **36%** dei partecipanti sintomatici con un follow-up di > 4 settimane. (**Groff D 2021**)

Aspetti immunobiologici

Le principali ipotesi patogenetiche

- **virus persistenti o antigeni virali e RNA** nei tessuti coinvolti nell'**infiammazione cronica**
- l'innescò di una **condizione autoimmune** post virale
- **disbiosi del microbioma** o del viroma tissutali

Nei mesi successivi all'infezione le proteine virali SARS-CoV-2 e/o l'RNA sono state evidenziate nei sistemi respiratori, cardiaci, renale e riproduttivo, nonché nel cervello, nei muscoli, negli occhi nel tratto gastrointestinale e principalmente nei linfonodi. Durante le fasi iniziali e tardive della malattia una stimolazione immunitaria innata "aberrante" è associata al **PASC insieme ad alti livelli di citochine infiammatorie**, tra cui **IL-6, TNF- α e IL-1 β** .

In uno studio del **The Kirby Institute, University dell'Università di Sydney** l'IFN- β e l'IFN- λ 1 rimangono elevati 8 mesi dopo l'infezione nei pazienti con **PASC** rispetto ai controlli recuperati. Inoltre, le combinazioni di **IFN- β , PTX3, IFN- γ , IFN- λ 2/3 e IL-6** sono state associate al **PASC** con una precisione variabile dal **78,5 al 81,6%** (Phetsouphanh C 2022)

Un'indagine *multiomica longitudinale* su **309** pazienti COVID-19 (71% ricoverati in ospedale) dalla diagnosi iniziale a 2-3 mesi sono stati identificati quattro fattori di rischio che anticipano la **PASC** al momento della diagnosi iniziale di COVID-19: **diabete di tipo 2, SARS-CoV-2 RNAemia, viremia del virus di Epstein-Barr e autoAbs**

Le risposte immunitarie adattive a SARS-CoV-2 sono state esaminate in **PASC** rispetto a individui convalescenti *non PASC*. Studi su individui con COVID-19 confermato con o *senza PASC* non hanno riscontrato differenze nei livelli di anticorpi *anti-S* durante gli 8 mesi di studio e nessuna differenza nel valore iniziale della PCR Ct per l'RNA virale.

Questi studi suggeriscono una possibile *persistenza di antigeni virali* che guidano la stimolazione immunitaria. In particolare *autoAbs* sono stati rilevati nel COVID-19 acuto e stanno emergendo prove che questi, al momento della diagnosi, erano correlati al **PASC**.

Uno studio del **Experimental and Clinical Research Center, Charité Campus Buch, Max-Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin**, su **31** pazienti affetti da diversi sintomi **PASC**, inclusi sintomi neurologici e cardiovascolari, ha rivelato che in tutti i 31 pazienti la presenza da 2 a 7 diversi *autoAbs GPCR-funzionali (fAAbs)*, che agiscono come agonisti dei recettori. Alcuni di questi *GPCR-fAAB* hanno attivato i loro recettori bersaglio, causando un effetto cronotropo positivo nei cardiomiociti di ratto neonatale, mentre altri hanno causato un effetto cronotropo negativo (Wallukat G, 20219)

Il **Department of Biological Chemistry and Molecular Pharmacology, di Harvard** ha dimostrato che *AutoAbs* verso i **GPCR** sono associati a numerose malattie del sistema cardiovascolare, polmonare e nervoso centrale, oltre a determinare condizioni autoimmuni possono svolgere un ruolo patologico nella mediazione dei sintomi correlati alla **PASC** (Skiba MA, 2021)

Effetto vaccinazione

Risultati emergenti suggeriscono che i **vaccini anti COVID-19** possono avere un effetto sui sintomi **PASC** in un sottoinsieme di individui. Uno studio caso-controllo prospettico che utilizzava dati auto-riferiti ha rilevato che due dosi di vaccini prima dell'infezione da SARS-CoV-2 ($n = 906$) riducevano il rischio di sintomi prolungati dopo 28 giorni rispetto ai controlli abbinati non vaccinati ($n = 906$) (Antonelli M, 2022)

Conclusioni

Al momento non è chiaro come esattamente il vaccino prevenga o influenzi il **PASC**. È possibile che i **linfociti T** e **Abs anti-S** provocati dai vaccini promuovano la *clearance* degli antigeni residui o delle particelle virali, eliminando la causa **dell'infiammazione cronica**.

È anche possibile che le citochine indotte dal vaccino agiscano sui *linfociti autoreattivi* e interrompano la produzione di citochine patogene o addirittura riprogrammano i linfociti patogeni. È intuibile come la valutazione delle risposte immunitarie nei pazienti con **PASC** ai vaccini è necessaria e indispensabile per definire un possibile meccanismo di protezione ad oggi completamente sconosciuto.

Riferimenti:

- Groff D et al. **Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review**. JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2128568.
- Bliddal S et al. **Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients**. Sci Rep. 2021 Jun 23;11(1):13153.
- Phetsouphanh C et al. **Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection**. Nat Immunol. 2022 Feb;23(2):210-216.
- Wallukat G et al. **Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms**. J Transl Autoimmun. 2021;4:100100.
- Skiba MA et al. **Autoantibodies as Endogenous Modulators of GPCR Signaling**. Trends Pharmacol Sci. 2021 Mar;42(3):135-150.

-Antonelli M et al. **Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study.** Lancet Infect Dis. 2022 Jan;22(1):43-55.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 14 marzo 2021

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.

Per definire la centralità dell' endotelio Il report rimanda a 1 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> 2

Dalla sezione SINOSSI : #17. il paradigma Wichmann : non tutti i decessi COVID-19 sono una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). #26 Il "controverso" impiego dei corticosteroidi 3

Dalla sezione Anatomia Patologica Clinica Sezione due: Osservazioni autoptiche ENDOTELIO Ackerman Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. NEJM 21 may 2020 Sezione tre: Considerazioni sui singoli reperti 14 ENDOTELIO Dati di genomica endoteliale 4

Dalla sezione SLIDE Genesi di una trombosi Vai direttamente alla sezione SLIDE

(Vai a testo integrale)