

21.Marzo

I tanti (troppi...) buchi neri del Covid lungo

*Tutto passa,
solo le conseguenze sono permanenti.*
Aleksandar Baljack

Circa un quarto delle persone che hanno avuto la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) manifesta sintomi che continuano per almeno 1 mese, ma una su dieci non sta ancora bene dopo 12 settimane. Questa condizione molto debilitante è stata definita dai gruppi di pazienti come "covid lungo", altrove chiamata post-COVID, mentre i pazienti sono spesso chiamati *trasportatori a lungo raggio* COVID-19.

Il lungo COVID ha un grave impatto sulla capacità dei pazienti di tornare al lavoro o a scuola, ad avere una vita sociale e può avere conseguenze economiche significative per i pazienti, le loro famiglie e per la società. La condizione è caratterizzata da *sequele a lungo termine e può comportare una gamma di circa 200 sintomi diversi e sovrapposti*, come affaticamento persistente, dolore toracico e muscolare, mal di testa, mancanza di respiro, anosmia, debolezza muscolare, febbre, disfunzione cognitiva (nebbia cerebrale), tachicardia, disturbi intestinali e manifestazioni cutanee.

Può colpire chiunque, ma *le donne sembrano avere il doppio delle probabilità* di sviluppare COVID a lungo rispetto agli uomini, ma solo fino all'età di circa 60 anni, quando il livello di rischio diventa simile.

Il lungo COVID è stato descritto anche in pazienti pediatrici. Uno studio italiano ha riportato che almeno un sintomo persisteva 4 mesi dopo l'infezione da COVID-19 mentre un'analisi australiana ha suggerito che solo l'8% dei bambini aveva sintomi in corso 3-6 mesi dopo una lieve infezione da SARS-CoV-2. Nessuna differenza di genere è stata osservata nella prevalenza di COVID lungo in questa popolazione pediatrica.

La lunga sindrome da COVID ha una "strana" somiglianza con le sindromi post-infettive che hanno seguito i focolai di chikungunya ed Ebola.

Quali sono i fattori responsabili di questa sindrome?

Potrebbero essere *tanti e diversi*. Danno d'organo causato da un'eccessiva risposta infiammatoria attivata dal virus, *serbatoi persistenti di SARS-CoV-2* in alcuni tessuti che potrebbero innescare morbidità post-infezione, *riattivazione di agenti patogeni* per disregolazione immunitaria, *alterazioni del microbioma* ospite, *problemi di coagulazione* è stato ipotizzato che *l'autoimmunità dovuta al mimetismo molecolare* tra SARS-CoV-2 e auto-proteine svolgano un ruolo.

Inoltre, è stato anche suggerito che i lunghi sintomi di COVID potrebbero non essere un risultato diretto dell'infezione da SARS-CoV-2 ma potrebbero essere la conseguenza della *riattivazione del virus Epstein-Barr* indotta dall'infiammazione COVID-19. È in corso anche la ricerca di meccanismi molecolari dettagliati alla base del lungo COVID.

Alcuni spunti derivano da studi metabolici, *ad esempio* un *alterato assorbimento e metabolismo del triptofano* che potrebbe essere alla base della malattia post-infezione, mentre ulteriori ipotesi derivano da studi citopatologici che suggeriscono che SARS-CoV-2 potrebbe essere in grado di

ostacolare i *processi autofagici* delle cellule ospiti, favorendo così il “viaggio” delle particelle virali all'interno del citoplasma cellulare e la loro sopravvivenza. Di conseguenza, è stato affermato che i modulatori del metabolismo cellulare o agenti che rafforzano l'autofagia potrebbero rappresentare una strategia terapeutica contro le sequele post-COVID, aiutando ad eliminare particelle o frammenti virali potenzialmente immunogenici e attivi .

Tuttavia, ad oggi, la pleora di diversi sintomi e disturbi del COVID lungo sembra indicare che *potrebbero essere coinvolti diversi meccanismi simultanei* e che dovrebbero essere definiti approcci terapeutici diversi per curare questi pazienti.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, i dati clinici sul COVID-19 lungo sono limitati. Le complicanze più comuni sono state dolori muscolari e/o articolari, mal di testa, dolore toracico o sensazione di costrizione toracica, palpitazioni, problemi respiratori e disturbi del sonno.

I sintomi persistenti (>5 mesi) sono stati ulteriormente classificati in base ai sistemi coinvolti. grazie a un protocollo standardizzato di raccolta dei dati di follow-up sviluppato **dall'International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC)** ha osservato che *l'età avanzata* e le *malattie allergiche* erano associate a un rischio maggiore di sintomi persistenti al follow-up su.

Si ritiene che nei bambini, i *meccanismi immunologici* possono essere responsabili di un aumento del rischio di conseguenze a lungo termine dell'infezione. In particolare, le sequele di COVID-19 potrebbero essere collegate alla sindrome da *attivazione dei mastociti* e alla *risposta immunologica distorta di tipo 2 (Th2) del T-helper* nei bambini con malattie allergiche .

I sintomi del lungo Covid sembrano essere *più frequenti nelle donne rispetto agli uomini* . Questa disparità di genere che viene discussa e sottolineata dai responsabili delle politiche di salute pubblica in termini diversi. Una riguarda il fatto che le donne spesso prestano più attenzione al proprio corpo e alle sue alterazioni. Questo spesso porta a un intervento diagnostico e terapeutico più rapido. Sfortunatamente, c'è anche "una scuola di pensiero" che sostiene che il *lungo gender skew COVID* potrebbe rappresentare semplicemente un artefatto: potrebbe essere concepito solo da "*donne isteriche di mezza età*".

Questo approccio sessista potrebbe certamente rappresentare un forte pregiudizio sia dal punto di vista etico che clinico e potrebbe anche avere un impatto sull'assistenza sanitaria e sui diritti lavorativi per le pazienti con COVID da lungo tempo. In realtà, *le donne hanno risposte immunologiche sia innate che acquisite più forti dei maschi* e sia i geni che gli ormoni sono coinvolti in questa differenza di sesso.

Queste *differenze immunologiche* basate sul sesso contribuiscono a variazioni nell'incidenza delle malattie autoimmuni, più elevate nelle femmine rispetto ai maschi e nella suscettibilità a neoplasie e malattie infettive, più frequenti nei maschi che nelle femmine, e rappresentano probabilmente la principale causa di prevalenza femminile di COVID negli adulti.

Infine, come accade con la malattia di Lyme, in cui il patogeno rimane nascosto e genera livelli di citochine infiammatorie più elevati nelle donne rispetto agli uomini, si può ipotizzare che frammenti di SARS-CoV-2 *possano rimanere nascosti in serbatoi* come i reni o il cervello, innescando alcune cascate associate all'infiammazione cronica dando origine a sintomi come dolore o nebbia cerebrale sperimentati dai pazienti con COVID da lungo tempo. È importante sottolineare che fino ad oggi *non è stata segnalata alcuna differenza significativa* tra i pazienti

maschi e femmine più giovani. Ciò potrebbe rafforzare l'ipotesi che gli *ormoni sessuali e la loro attività immunomodulante* potrebbero svolgere un ruolo nei pazienti adulti con COVID lungo.

È stato osservato che, rispetto ai controlli non infetti e come per il virus Epstein-Barr, il citomegalovirus e l'HIV, l'infezione da SARS-CoV-2 è *associata alla generazione di un'ampia gamma di autoanticorpi* che possono attaccare i tessuti dei soggetti infetti. Alcuni individui infetti sono stati trovati per avere autoanticorpi contro le proteine coinvolte in diverse attività immunologiche, comprese *le risposte all'interferone*, il *traffico dei leucociti* e la funzione/attivazione dei linfociti. Altri autoanticorpi sono tessuto-specifici, compresi gli autoanticorpi specifici per vasi sanguigni, cuore e cervello. È stata osservata la *propensione di alcuni pazienti a sviluppare oltre 15 tipi separati di autoanticorpi* e oltre *10 malattie autoimmuni distinte*.

I principali meccanismi che possono contribuire allo sviluppo dell'autoimmunità nel COVID-19 sono i seguenti:

1) *iperattivazione del sistema immunitario*,

2) induzione di un'eccessiva formazione di *trappole extracellulari di neutrofili*

3) SARS-CoV-2 *cross- reazione con i componenti del sé dell'ospite*. Infatti, è stato dimostrato che SARS-CoV-2 reagisce in modo incrociato con antigeni intestinali, renali, polmonari, cardiaci e cerebrali e le proteine SARS-CoV-2 possono condividere l'omologia con alcuni epitopi autoproteici, portando a percorsi di mimetismo molecolare.

Inoltre, in condizioni di infiammazione, anche altri organismi delle comunità *microbioma/viroma*, che possono variare ampiamente tra i diversi pazienti, possono contribuire alla produzione di autoanticorpi e causare la grande varietà di reattività degli autoanticorpi. Questo scenario complesso potrebbe spiegare la percentuale significativa di variazioni cliniche rilevate nei pazienti con COVID lungo.

Long COVID è caratterizzato da *una specifica disregolazione infiammatoria/immunologica* di lunga durata e non può essere considerata una patologia unica ma un'enorme serie di diversi stati di morbilità. Quindi, una migliore comprensione dell'eterogeneità di questa patologia, valutando la *comparsa di autoanticorpi* nel siero di pazienti adulti, in particolare donne, e valutando la risposta immunitaria Th2 e i livelli plasmatici di IgE nei bambini, potrebbero essere obiettivi importanti per iniziare a identificare e trattamenti specifici per pazienti con COVID lungo.

Considerazioni conclusive:

In Natura, gli effetti non sono che le conseguenze matematiche di un piccolo numero di leggi immutabili. La saggezza consiste nell'anticipazione delle conseguenze.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 21 marzo 2021

Le cinque C

Le cinque C di una buona comunicazione: chiarezza, completezza, concisione, concretezza, correttezza, sono del tutto mancate nella gestione del "affaire ASTRA-ZENECA", una dimostrazione esemplare degli effetti catastrofici che può provocare una pessima comunicazione, una comunicazione confusa nei termini, incompleta nei contenuti, praticamente imbarazzante.

Bisogna ammettere che è stata una "gran bella gara" (leggi brutta) a confondere ed incutere incertezza e paura tra i già vaccinati ed vaccinandi storditi dal silenzio dell'azienda, basiti dalla EMA, è terrorizzati dalle decisioni prese dai vari governi tutte diverse ma oncordi nell'assunzione di sospensione cautelative.

La comunicazione non è quello che si dice bensì quello che alla fine arriva agli altri. L'unico grande problema della comunicazione è l'illusione che abbia avuto luogo; la tendenza a giudicare gli altri è la più grande barriera alla comunicazione e alla comprensione. Il danno maggiore è stato fatto dai media irresponsabili e impreparati impegnati ad aggiungere ai "bollettini trombotici" una crescente disinformazione finalizzata a dare l'idea che il vaccino Astra-Zeneca fin dalle sue prime apparizioni aveva mostrato carenze ed errori tecnici organizzativi non solo nella produzione creando così un discredito sulla sua affidabilità, totalmente immotivato, affermazioni non confermate, ma nemmeno smentite dagli interventi della solita "compagnia di giro" di esperti che svolge la sua attività artistica quotidiana in reti televisive differenti

E' rimbalzata più volte la parola "errori" nella sperimentazione e siccome il passaparola è forse il mezzo di comunicazione più potente di tutti in poche ore il vaccino ASTRA-ZENECA è stato dichiarato nell'immaginario, morto prima ancora di cominciare a vivere , rendendo complicata una sua resurrezione.

L'irrequieto Norman Kingsley Mailer, il maggiore esponente della Beat Generation, pensava che se una persona non ha abbastanza talento per scrivere romanzi, non è abbastanza intelligente per fare l'avvocato e ha le mani che gli tremano troppo per fare il chirurgo, può sempre provare a fare il giornalista. Al di là dei soliti luoghi comuni che lo dipingono come uno che passa la metà del tempo a parlare di ciò che non sa (anche se lo spiega benissimo) e l'altra a tacere di ciò che si sa, un giornalista ha la straordinaria capacità di trasformare lo squittio di un topolino nel ruggito di un leone per creare e dare corpo alla "notizia" Il dovere principale di un giornalista è quello di dire la verità, ma sembra che in questa pandemia siano costantemente impegnati a far credere che la conoscono e di fatto ad avvalorare quello che diceva Claud Cockburn grande giornalista scozzese quando invitava a non credere mai a nulla finché non viene ufficialmente smentito.

Il vero problema è che nella comunicazione scientifica non puoi parlare di ciò che non conosci. Non puoi condividere quello che non senti. Non puoi trasferire quello che non hai. E non puoi dare quello che non possiedi. Per dare e per condividere, e perché sia efficace, devi prima possederlo. La buona comunicazione comincia con una buona preparazione.

Adesso cercherò di fare un po' di chiarezza su quello che è realmente successo nella presentazione dei risultati delle fasi sperimentali...

(Per saperlo vai all'originale)