

25. settembre

Covid 19 un anno dopo: varie anomalie, ma nessun problema cardiaco persistente

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

Nonostante gli oltre 1500 articoli che ogni settimana si riversano su riviste e server di pre stampa, un quadro chiaro è sfuggente, poiché il virus si comporta come nessun agente patogeno che l'umanità ha mai visto. Senza studi più ampi e controllati che vengono avviati solo ora, gli scienziati devono trarre informazioni da piccoli studi e casi clinici, spesso pubblicati a grande velocità e non ancora sottoposti a revisione paritaria.

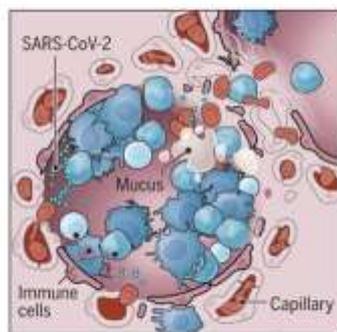
L'allegato riassume nelle linee generali quello che pensiamo sia accaduto a seguito dell'infezione da Sars-cov-2 che in parte riassunto negigura che segue questo tabella riassume

An invader's impact

In serious cases, SARS-CoV-2 lands in the lungs and can do deep damage there. But the virus, or the body's response to it, can injure many other organs. Scientists are just beginning to probe the scope and nature of that harm.

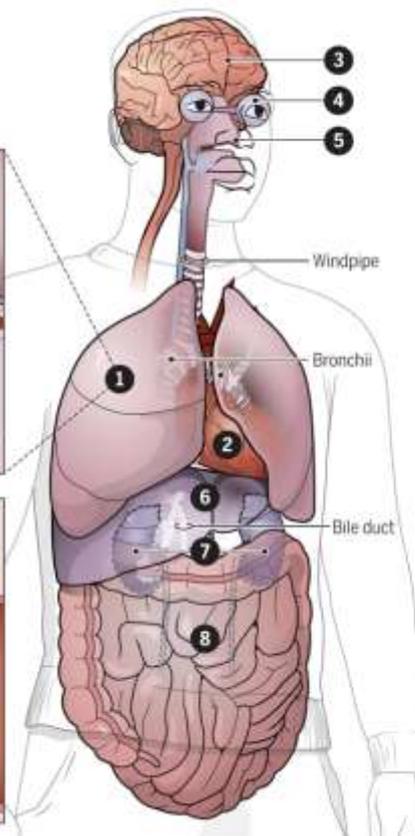
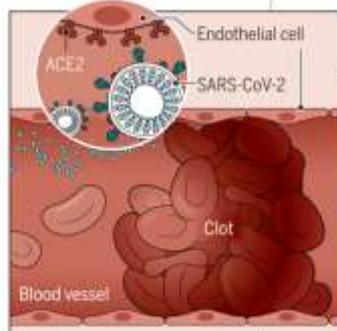
1 Lungs

A cross section shows immune cells crowding an inflamed alveolus, or air sac, whose walls break down during attack by the virus, diminishing oxygen uptake. Patients cough, fevers rise, and breathing becomes labored.



2 Heart and blood vessels

The virus (teal) enters cells, likely including those lining blood vessels, by binding to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors on the cell surface. Infection can also promote blood clots, heart attacks, and cardiac inflammation.



3 Brain

Some COVID-19 patients have strokes, seizures, confusion, and brain inflammation. Doctors are trying to understand which are directly caused by the virus.

4 Eyes

Conjunctivitis, inflammation of the membrane that lines the front of the eye and inner eyelid, is more common in the sickest patients.

5 Nose

Some patients lose their sense of smell. Scientists speculate that the virus may move up the nose's nerve endings and damage cells.

6 Liver

Up to half of hospitalized patients have enzyme levels that signal a struggling liver. An immune system in overdrive and drugs given to fight the virus may be causing the damage.

7 Kidneys

Kidney damage is common in severe cases and makes death more likely. The virus may attack the kidneys directly, or kidney failure may be part of whole-body events like plummeting blood pressure.

8 Intestines

Patient reports and biopsy data suggest the virus can infect the lower gastrointestinal tract, which is rich in ACE2 receptors. Some 20% or more of patients have diarrhea.

Attualmente nell'epoca del Long Covid ci stiamo domandando

Ma quanto dura il danno e cosa significa per il recupero del paziente?

Gli studi di imaging che studiano gli effetti a lungo termine del Covid-19 si sono spesso concentrati su un organo alla volta, limitando ciò che gli scienziati potrebbero apprendere sull'impatto interno della malattia.

Oggi *The Lancet Respiratory Medicine* analizza il report

Dennis A et al.

**Multi-organ impairment and long COVID:
a 1-year prospective, longitudinal cohort study.**

J R Soc Med. 2023 Mar;116(3):97-112.

Uno degli studi MRI post-COVID-19 più completi fino ad oggi.

Il team composto da oltre dieci laboratori coordinati da Andrea tennis del centro **Perspectum** di Oxord UK.

Ha scoperto che circa 6 mesi dopo essere stati infettati, circa il 60% dei pazienti ospedalizzati mostrava anomalie in più organi, in particolare cervello e polmoni, rispetto al 27% dei pazienti ospedalizzati. % tra le persone che non avevano mai avuto la malattia.

I cuori dei pazienti, tuttavia, non sembravano diversi da quelli delle persone non infette, un risultato che ha sorpreso gli scienziati, poiché ricerche precedenti suggerivano che SARS-CoV-2 potesse devastare quell'organo.

Gli autori dello studio hanno utilizzato i dati di 259 pazienti coinvolti in uno studio più ampio, condotto in tutto il Regno Unito, chiamato PHOSP-COVID. Questi pazienti non erano vaccinati ed erano stati ricoverati in ospedale con COVID-19 nel 2020 o nel 2021. Circa 5 mesi dopo essere stati dimessi, sono stati sottoposti a risonanza magnetica insieme ad esami del sangue e fisiologici e hanno risposto a questionari sui loro sintomi. I ricercatori hanno eseguito le stesse valutazioni per circa 50 persone che non mostravano segni di infezione da SARS-CoV-2 attuale o precedente sulla base della reazione a catena della polimerasi e dei test anticorpali.

E' evidente che è associato ad anomalie multiple in diversi organi mesi dopo l'infezione, in linea con altre recenti ricerche su persone ospedalizzate e non ospedalizzate

Dopo aver "aggiustato i fattori di confusione" come l'indice di massa corporea e il fumo, l'analisi ha mostrato che i pazienti avevano circa tre volte più probabilità rispetto alle persone non infette di avere anomalie cerebrali, come lesioni nella sostanza bianca e riduzione del volume cerebrale in alcune regioni. E nelle scansioni di polmoni, cuore, cervello, reni e fegato, avevano circa tre volte più probabilità di mostrare anomalie in almeno due organi.



Betty Raman, cardiologa dell'Università di Oxford, una dei componenti del team ha evidenziato come il dato che i pazienti ospedalizzati e quelli di controllo avevano all'incirca lo stesso tasso di anomalie cardiache era sostanza controintuitiva.

I medici “vedono pazienti che entrano in ospedale” con infiammazione cardiaca e altre complicazioni dovute a COVID-19, dice. I risultati, che riflettono lo stato dell’organo diversi mesi dopo l’infezione, potrebbero suggerire che il cuore si riprenda in tempi relativamente brevi da qualsiasi danno.



Steffen Petersen, cardiologo della Queen Mary University di Londra che ha

collaborato con alcuni degli autori dello studio ma non è stato coinvolto direttamente nella nuova ricerca, sottolinea il dato che il riscontro di risultati MRI anormali nel 20%-25% sia dei controlli che dei pazienti ospedalizzati, suggerisce che molte di queste anomalie cardiache osservate nel gruppo COVID devono essere state presenti in precedenza. I pazienti post-COVID-19 con sintomi cardiaci persistenti potrebbero avere disturbi come irregolarità del battito cardiaco che non sono sempre visibili con la risonanza magnetica o disfunzioni in altri organi, aggiunge.

Sebbene possa offrire indizi sulla salute di un organo, la risonanza magnetica è una misura imperfetta di come si sta comportando un paziente dopo l'infezione. I ricercatori non hanno trovato alcun collegamento tra MRI epatiche anomale e sintomi come problemi gastrointestinali o addominali, per esempio. Le anomalie renali e cerebrali non sono riuscite a prevedere alcun sintomo riportato dal paziente. Tuttavia, le anomalie dell’imaging polmonare erano correlate con segnalazioni di tosse e oppressione toracica, e le persone che riferivano gravi danni fisici e mentali complessivi avevano maggiori probabilità di avere anomalie multiorgano.



Daniela Witten, biostatistica dell’Università di Washington

concorda che non è possibile attribuire in modo definitivo il danno agli organi documentato nello studio al COVID-19, afferma. Nota che le persone nel gruppo di controllo erano in media più giovani e più sane e potrebbero essere state complessivamente meno suscettibili ai danni agli organi. Senza la risonanza magnetica pre-COVID-19 da confrontare con quelle post-COVID-19, è impossibile sapere quali anomalie fossero già presenti. E probabilmente i problemi preesistenti avrebbero predisposto alcuni pazienti a malattie gravi.



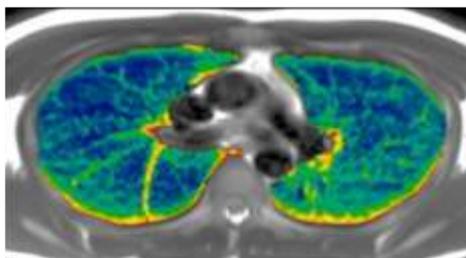
Linda Geng, clinica-ricercatrice presso la *Stanford University School of Medicine* ritiene tuttavia che nonostante queste limitazioni lo studio di Oxford è

“E’ uno studio intrigante... e si aggiunge alla crescente letteratura sugli impatti multiorgano dopo una grave infezione da COVID-19” ed è importante che “i medici dovrebbero essere vigili sui potenziali impatti multiorgano del COVID-19”. infezione.

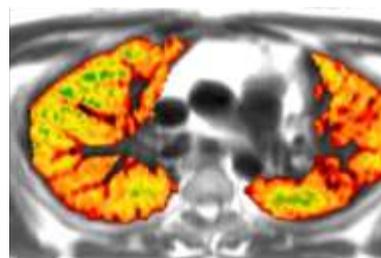


Tanayott Thaweethai, biostatistico del *Massachusetts General Hospital* ritiene che il valore principale dello studio sta nel descrivere come se la sono cavata i pazienti ospedalizzati, piuttosto che cercare di spiegare le cause dei loro sintomi e dei risultati della risonanza magnetica. Aggiunge che gli piacerebbe vedere come i risultati si confrontano con le risonanze magnetiche delle persone ricoverate in ospedale più di recente, ora che le vaccinazioni sono diffuse e le varianti dominanti della SARS-CoV-2 sono cambiate.

Diversi mesi dopo:



Assenza di infezione



Infezione

Attualmente i componenti del team stanno ancora raccogliendo dati, con circa altre 240 scansioni in arrivo. Hanno anche in programma di indagare se i risultati della risonanza magnetica di questo studio possano prevedere la necessità di cure ospedaliere di una persona in futuro, sia a causa di COVID-19 che di un'altra malattia. Se è così, la risonanza magnetica per le persone che hanno avuto una forma grave di COVID-19 potrebbe aiutare a migliorare il trattamento e persino ad accelerare il recupero.

Allegato:

Quello che pensiamo sia accaduto

A futura memoria...

QUANDO UNA PERSONA INFETTA espelle goccioline cariche di virus e qualcun altro le inala, il nuovo coronavirus, chiamato SARS-CoV-2, entra nel naso e nella gola. Trova una casa gradita nel rivestimento del naso, secondo una recente pre stampa di arXiv, perché le cellule sono ricche di un recettore sulla superficie cellulare chiamato enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2). In tutto il corpo, la presenza di ACE2, che normalmente aiuta a regolare la pressione sanguigna, segnala i tessuti potenzialmente vulnerabili alle infezioni, perché il virus richiede che quel recettore entri in una cellula. Una volta all'interno, il virus dirotta il meccanismo della cellula, producendo miriadi di copie di se stesso e invadendo nuove cellule.

Man mano che il virus si moltiplica, una persona infetta può rilasciarne grandi quantità, soprattutto durante la prima settimana circa. I sintomi potrebbero essere assenti a questo punto. Oppure la nuova vittima del virus può sviluppare febbre, tosse secca, mal di gola, perdita dell'olfatto e del gusto o dolori alla testa e al corpo.

Se il sistema immunitario non respinge la SARS-CoV-2 durante questa fase iniziale, il virus marcia lungo la trachea per attaccare i polmoni, dove può diventare mortale. I rami più sottili e distanti dell'albero respiratorio del polmone terminano in minuscole sacche d'aria chiamate alveoli, ciascuna rivestita da un singolo strato di cellule che sono anche ricche di recettori ACE2.

Normalmente, l'ossigeno attraversa gli alveoli nei capillari, minuscoli vasi sanguigni che si trovano accanto alle sacche d'aria; l'ossigeno viene poi trasportato al resto del corpo. Ma mentre il sistema immunitario entra in guerra con l'invasore, la battaglia stessa interrompe il sano trasferimento di ossigeno. I globuli bianchi in prima linea rilasciano molecole infiammatorie chiamate chemochine, che a loro volta evocano più cellule immunitarie che prendono di mira e uccidono le cellule infettate dal virus, lasciando dietro di sé uno stufato di liquidi e cellule morte, il pus (vedi grafico sotto). Questa è la patologia alla base della polmonite, con i sintomi corrispondenti: tosse; febbre; e respirazione rapida e superficiale. Alcuni pazienti affetti da COVID-19 guariscono, a volte senza ulteriore supporto dell'ossigeno inspirato attraverso le cannule nasali.

Ma altri peggiorano, spesso all'improvviso, sviluppando una condizione chiamata sindrome da distress respiratorio acuto. I livelli di ossigeno nel loro sangue crollano e fanno sempre più fatica a respirare. Nelle radiografie e nelle scansioni di tomografia computerizzata, i loro polmoni sono pieni di opacità bianche dove dovrebbe esserci lo spazio nero, l'aria. Comunemente, questi pazienti finiscono sui ventilatori. Molti muoiono e i sopravvissuti possono dover affrontare complicazioni a lungo termine (. Le autopsie mostrano che i loro alveoli si sono riempiti di liquido, globuli bianchi, muco e detriti di cellule polmonari distrutte. Alcuni medici sospettano che la forza trainante del percorso discendente di molti pazienti gravemente malati sia una disastrosa reazione eccessiva del sistema immunitario nota come "tempesta di citochine", che altre infezioni virali sono note per innescare. Le citochine sono molecole di segnalazione chimica che guidano una risposta immunitaria sana; ma in una tempesta di citochine, i livelli di alcune citochine salgono

ben oltre il necessario e le cellule immunitarie iniziano ad attaccare i tessuti sani. Possono verificarsi perdite di vasi sanguigni, cali di pressione sanguigna, formazione di coaguli e insufficienza catastrofica degli organi.

Alcuni studi hanno mostrato livelli elevati di queste citochine che inducono l'infiammazione nel sangue dei pazienti ospedalizzati con COVID-19. *"La reale morbilità e mortalità di questa malattia è probabilmente determinata da questa risposta infiammatoria sproporzionata al virus"*, afferma **Jamie Garfield**, pneumologo che si prende cura dei pazienti affetti da COVID-19 al *Temple University Hospital*.

Ma altri non sono convinti. *"Sembra che ci sia stata una rapida mossa per associare il COVID-19 a questi stati iperinfiammatori. Non ho visto dati convincenti che questo sia il caso"*, dice **Joseph Levitt**, medico di terapia intensiva polmonare presso la *Stanford University School of Medicine*.

È anche preoccupato che gli sforzi per smorzare la risposta delle citochine potrebbero ritorcersi contro. Diversi farmaci mirati a citochine specifiche sono in fase di sperimentazione clinica su pazienti affetti da COVID-19. Ma Levitt teme che questi farmaci possano sopprimere la risposta immunitaria di cui il corpo ha bisogno per combattere il virus. "Esiste il rischio reale di consentire una maggiore replicazione virale", afferma Levitt.

Nel frattempo, altri scienziati si stanno concentrando su un sistema di organi completamente diverso che, secondo loro, sta causando il rapido deterioramento di alcuni pazienti: il cuore e i vasi sanguigni.

A Brescia una donna di 53 anni è entrata al pronto soccorso dell'ospedale locale con tutti i classici sintomi di un attacco cardiaco, compresi segni rivelatori nell'elettrocardiogramma e alti livelli di un marcatore nel sangue che suggerivano danni ai muscoli cardiaci. Ulteriori test hanno mostrato gonfiore e cicatrici cardiache e un ventricolo sinistro, normalmente la camera centrale elettrica del cuore, così debole da poter pompare solo un terzo della sua normale quantità di sangue. Ma quando i medici le hanno iniettato del colorante nelle arterie coronarie, cercando il blocco che indicava un attacco di cuore, non ne hanno trovato nessuno. Un altro test ha rivelato la vera causa: COVID-19.

Il modo in cui il virus attacca il cuore e i vasi sanguigni è un mistero, ma dozzine di preprint e documenti attestano che tale danno è comune. Un articolo del 25 marzo pubblicato su *JAMA Cardiology* ha rilevato danni cardiaci in quasi il 20% dei pazienti su 416 ricoverati in ospedale per COVID-19 a Wuhan, in Cina. In un altro studio di Wuhan, il 44% dei 36 pazienti ricoverati nell'unità di terapia intensiva (ICU) presentava aritmie.

L'interruzione sembra estendersi al sangue stesso. Tra i 184 pazienti affetti da COVID-19 in una terapia intensiva olandese, il 38% aveva sangue che coagulava in modo anomalo e quasi un terzo aveva già coaguli, secondo un articolo del 10 aprile pubblicato su *Thrombosis Research*. I coaguli di sangue possono rompersi e finire nei polmoni, bloccando le arterie vitali, una condizione nota come embolia polmonare, che secondo quanto riferito ha ucciso pazienti affetti da COVID-19. I coaguli delle arterie possono anche depositarsi nel cervello, causando ictus. Molti pazienti hanno livelli "drammaticamente" elevati di D-dimero, un sottoprodotto dei coaguli di sangue, afferma Behnood Bikdeli, ricercatore di medicina cardiovascolare presso il Columbia University Medical Center.

"Più guardiamo, più diventa probabile che i coaguli di sangue siano un fattore importante nella gravità della malattia e nella mortalità da COVID-19", afferma Bikdeli.

L'infezione può anche portare alla costrizione dei vasi sanguigni. Stanno emergendo segnalazioni di ischemia delle dita delle mani e dei piedi, una riduzione del flusso sanguigno che può portare a dita gonfie e dolorose e alla morte dei tessuti.

Nei polmoni, la costrizione dei vasi sanguigni potrebbe aiutare a spiegare le segnalazioni aneddotiche di un fenomeno sconcertante osservato nella polmonite causata da COVID-19: alcuni pazienti hanno livelli di ossigeno nel sangue estremamente bassi e tuttavia non respirano affannosamente. In questo scenario, l'assorbimento di ossigeno è ostacolato dai vasi sanguigni ristretti piuttosto che dagli alveoli ostruiti. "Una teoria è che il virus colpisce la biologia vascolare ed è per questo che vediamo questi livelli di ossigeno davvero bassi", dice Levitt.

Se il COVID-19 prende di mira i vasi sanguigni, ciò potrebbe anche aiutare a spiegare perché i pazienti con danni preesistenti a tali vasi, ad esempio dovuti a diabete e ipertensione, corrono un rischio maggiore di malattie gravi. Dati recenti dei Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) su pazienti ospedalizzati in 14 stati degli Stati Uniti hanno rilevato che circa un terzo aveva una malattia polmonare cronica, ma quasi altrettanti avevano il diabete e una buona metà aveva una pressione alta preesistente.

Mangalmurti dice di essere rimasta *“scioccata dal fatto che non abbiamo un gran numero di asmatici” o di pazienti con altre malattie respiratorie nel reparto di terapia intensiva del suo ospedale. “Ci colpisce molto che i fattori di rischio sembrano essere vascolari: diabete, obesità, età, ipertensione.”*

Gli scienziati stanno lottando per capire esattamente cosa causa il danno cardiovascolare. Il virus può attaccare direttamente il rivestimento del cuore e dei vasi sanguigni che, come il naso e gli alveoli, sono ricchi di recettori ACE2. Alterando il delicato equilibrio degli ormoni che aiutano a regolare la pressione sanguigna, il virus potrebbe restringere i vasi sanguigni che arrivano ai polmoni. Un'altra possibilità è che la mancanza di ossigeno, a causa del caos nei polmoni, danneggi i vasi sanguigni. Oppure una tempesta di citochine potrebbe devastare il cuore come fa con altri organi.

“Siamo ancora all'inizio”, afferma Krumholz. “Non capiamo davvero chi sia vulnerabile, perché alcune persone siano colpite in modo così grave, perché si manifesti così rapidamente... e perché sia così difficile [per alcuni] riprendersi”.

LE PAURE IN TUTTO IL MONDO legate alla carenza di ventilatori per l'insufficienza polmonare hanno ricevuto molta attenzione. Non così la corsa per un altro tipo di attrezzatura: le macchine per la dialisi renale. "Se queste persone non muoiono di insufficienza polmonare, stanno morendo di insufficienza renale", afferma la neurologa Jennifer Frontera del Langone Medical Center della New York University, che ha curato migliaia di pazienti affetti da COVID-19. Il suo ospedale sta sviluppando un protocollo di dialisi con un diverso tipo di macchina per supportare più pazienti. Ciò che lei e i suoi colleghi stanno vedendo suggerisce che il virus potrebbe colpire i reni, che sono abbondantemente dotati di recettori ACE2.

S

Secondo una pre stampa, il 27% degli 85 pazienti ospedalizzati a Wuhan presentavano insufficienza renale. Un altro preprint riportava che il 59% dei quasi 200 pazienti affetti da COVID-19 ospedalizzati nelle province cinesi di Hubei e Sichuan avevano proteine nelle urine e il 44% aveva sangue; entrambi suggeriscono un danno renale. Quelli con danno renale acuto avevano più di cinque volte più probabilità di morire rispetto ai pazienti affetti da COVID-19 senza di esso, secondo quanto riportato nella pre stampa.

“Il polmone è la principale zona di battaglia. Ma è possibile che una frazione del virus attacchi il rene. E come sul campo di battaglia reale, se due luoghi vengono attaccati contemporaneamente, ognuno peggiora”, afferma il coautore Hongbo Jia, neuroscienziato presso l'Istituto di ingegneria e tecnologia biomedica di Suzhou dell'Accademia cinese delle scienze.

Uno studio ha identificato particelle virali nelle micrografie elettroniche dei reni delle autopsie, suggerendo un attacco virale diretto. Ma anche il danno renale può essere un danno collaterale. I ventilatori aumentano il rischio di danni renali, così come i composti antivirali tra cui il remdesivir, che viene utilizzato sperimentalmente nei pazienti affetti da COVID-19. Le tempeste di citochine possono anche ridurre drasticamente il flusso sanguigno al rene, causando danni spesso fatali. E malattie preesistenti come il diabete possono aumentare le probabilità di danno renale. "C'è un intero gruppo di persone che hanno già qualche malattia renale cronica che corrono un rischio maggiore di danno renale acuto", afferma Suzanne Watnick, direttore medico dei Northwest Kidney Centers.

UN'ALTRA INSIEME SORPRENDENTE di sintomi nei pazienti affetti da COVID-19 riguarda il cervello e il sistema nervoso. Frontera afferma che dal 5% al 10% dei pazienti affetti da coronavirus nel suo ospedale presenta sintomi neurologici. Ma dice che *“probabilmente è una grossolana sottostima”* del numero dei cui cervelli stanno lottando, soprattutto perché molti sono sedati e collegati a ventilatori.

Frontera ha visitato pazienti con encefalite infiammatoria cerebrale, convulsioni e una *“tempesta simpatica”*, un'iperreazione del sistema nervoso simpatico che causa sintomi simili a quelli convulsivi ed è più comune dopo una lesione cerebrale traumatica. Alcune persone con COVID-19 perdono brevemente

conoscenza. Altri hanno ictus. Molti riferiscono di aver perso il senso dell'olfatto e del gusto. E Frontera e altri si chiedono se, in alcuni casi, l'infezione deprime il riflesso del tronco encefalico che rileva la carenza di ossigeno, un'altra spiegazione per le osservazioni aneddotiche secondo cui alcuni pazienti non boccheggiano, nonostante i livelli di ossigeno nel sangue pericolosamente bassi.

I recettori ACE2 sono presenti nella corteccia neurale e nel tronco cerebrale, afferma Robert Stevens, medico di terapia intensiva presso la Johns Hopkins Medicine. E il coronavirus dietro l'epidemia di sindrome respiratoria acuta grave (SARS) del 2003, cugino stretto del colpevole di oggi, era in grado di infiltrarsi nei neuroni e talvolta causare encefalite. Il 3 aprile, un caso di studio pubblicato sull'*International Journal of Infectious Diseases*, da un team giapponese, ha riportato tracce di nuovo coronavirus nel liquido cerebrospinale di un paziente COVID-19 che aveva sviluppato meningite ed encefalite, suggerendo che anch'esso può penetrare nel sistema nervoso centrale.

Ma altri fattori potrebbero danneggiare il cervello. Ad esempio, una tempesta di citochine potrebbe causare gonfiore al cervello. L'esagerata tendenza del sangue a coagularsi potrebbe scatenare ictus. La sfida ora è passare dalle congetture alla fiducia, in un momento in cui il personale è concentrato sul salvataggio di vite umane e anche valutazioni neurologiche come l'induzione del riflesso del vomito o il trasporto di pazienti per le scansioni cerebrali rischiano di diffondere il virus.

Il mese scorso, Sherry Chou, neurologa presso il Medical Center dell'Università di Pittsburgh, ha iniziato a organizzare un consorzio mondiale che ora comprende 50 centri per trarre dati neurologici dalle cure che i pazienti già ricevono. I primi obiettivi sono semplici: identificare la prevalenza delle complicanze neurologiche nei pazienti ospedalizzati e documentare come se la passano. A lungo termine, Chou e i suoi colleghi sperano di raccogliere scansioni e dati dai test di laboratorio per comprendere meglio l'impatto del virus sul sistema nervoso, compreso il cervello.

Nessuno sa quando o come il virus potrebbe penetrare nel cervello.

Ma Chou ipotizza una possibile via di invasione: attraverso il naso, poi verso l'alto e attraverso il bulbo olfattivo – spiegando le segnalazioni di perdita dell'olfatto – che si collega al cervello. "È una teoria interessante", afferma. "Dobbiamo davvero andare a dimostrarlo."



Una donna di 58 anni con COVID-19 ha sviluppato encefalite, con danni ai tessuti cerebrali (frecce).

La maggior parte dei sintomi neurologici "vengono riferiti da collega a collega attraverso il passaparola", aggiunge Chou. "Non credo che nessuno, e certamente non io, possa dire che siamo esperti."

ALL'INIZIO DI MARZO , una donna di 71 anni del Michigan è tornata da una crociera sul Nilo con diarrea sanguinolenta, vomito e dolori addominali. Inizialmente i medici sospettavano che avesse un comune virus dello stomaco, come *la Salmonella* . Ma dopo che ha sviluppato la tosse, i medici hanno effettuato un tampone nasale e l'hanno trovata positiva al nuovo coronavirus. Un campione di feci positivo per l'RNA virale, così come i segni di lesione del colon osservati in un'endoscopia, indicavano un'infezione gastrointestinale (GI) con il coronavirus, secondo un articolo pubblicato online sull'*American Journal of Gastroenterology (AJG)* .

Il suo caso si aggiunge a un numero crescente di prove che suggeriscono che il nuovo coronavirus, come il suo cugino SARS, può infettare il rivestimento del tratto digestivo inferiore, dove i recettori ACE2 sono abbondanti. L'RNA virale è stato trovato in ben il 53% dei campioni di feci dei pazienti campionati. E in un articolo in corso di stampa presso *Gastroenterology* , un team cinese ha riferito di aver trovato l'involucro proteico del virus nelle cellule gastriche, duodenali e rettali nelle biopsie di un paziente COVID-19. "Penso che probabilmente si replichi nel tratto gastrointestinale", afferma Mary Estes, virologa del Baylor College of Medicine.

Rapporti recenti suggeriscono che fino alla metà dei pazienti, in media circa il 20% nei vari studi, soffre di diarrea, afferma Brennan Spiegel del Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles, co-redattore capo di *AJG* . I sintomi gastrointestinali non sono nell'elenco dei sintomi COVID-19 del CDC, il che potrebbe far sì che alcuni casi COVID-19 non vengano rilevati, dicono Spiegel e altri. "Se hai principalmente febbre e diarrea, non verrai sottoposto al test per il COVID", afferma Douglas Corley di Kaiser Permanente, California settentrionale, co-editore di *Gastroenterology* .

La presenza del virus nel tratto gastrointestinale aumenta la possibilità inquietante che possa essere trasmesso attraverso le feci. Ma non è ancora chiaro se le feci contengano virus intatto e infettivo o solo RNA e proteine. Ad oggi, "non abbiamo prove" che la trasmissione fecale sia importante, afferma l'esperto di coronavirus Stanley Perlman dell'Università dell'Iowa. Il CDC afferma che, sulla base delle esperienze con la SARS e con il coronavirus che causa la sindrome respiratoria del Medio Oriente, il rischio di trasmissione fecale è probabilmente basso.

L'intestino non rappresenta la fine del percorso della malattia attraverso il corpo. Ad esempio, fino a un terzo dei pazienti ospedalizzati sviluppa congiuntivite (occhi rosa e lacrimosi) anche se non è chiaro se il virus invada direttamente l'occhio.

Altri rapporti suggeriscono danni al fegato: più della metà dei pazienti affetti da COVID-19 ricoverati in due centri cinesi presentava livelli elevati di enzimi che indicavano lesioni al fegato o ai dotti biliari. Ma diversi esperti hanno detto a *Science* che probabilmente il colpevole non è l'invasione virale diretta. Dicono che altri eventi in un corpo in difficoltà, come i farmaci o un sistema immunitario in overdrive, sono più probabili cause del danno al fegato.

Questa mappa della devastazione che il COVID-19 può infliggere al corpo è ancora solo uno schizzo. Ci vorranno anni di scrupolosa ricerca per affinare il quadro della sua portata e della cascata di effetti che potrebbe mettere in moto nei sistemi complessi e interconnessi del corpo. Mentre la scienza avanza, dall'esplorazione dei tessuti al microscopio alla sperimentazione dei farmaci sui pazienti, la speranza è in trattamenti più astuti del virus che ha fermato il mondo sul suo cammino.