

# quotidiano**sanità**.it

Mercoledì 06 MAGGIO 2020

## Come agisce il coronavirus e quali organi può compromettere? Soprattutto nei casi gravi l'infezione potrebbe andare ben oltre i polmoni

***Più studiamo il nuovo coronavirus, Sars-Cov-2 e l'infezione che esso provoca, più cose scopriamo, più ci poniamo nuove domande. Le evidenze accumulate fin ora, che provengano da vasti studi o che siano episodiche osservazioni cliniche, suggeriscono che, nei casi gravi in particolare, l'azione del virus e gli effetti dell'infezione possano andare ben oltre il sistema respiratorio. Anche se, sottolinea Gianni Rezza, per quanto riguarda gli altri organi però è presto per fare delle valutazioni e occorrono ulteriori studi per verificare un'azione diretta del virus***

Fatica, febbre, tosse e, nei casi gravi, difficoltà respiratoria che può sfociare in una sindrome da distress respiratorio acuto. Sono questi i sintomi noti del Covid-19. Sappiamo che Sars-Cov-2 presenta un tropismo particolare per naso, gola e polmoni. L'analisi dei casi dei pazienti ospedalizzati, in particolare delle persone che sviluppano forme gravi, suggerisce però che l'infezione da nuovo coronavirus possa danneggiare, in modo diretto o indiretto, anche molti altri organi, come hanno evidenziato nelle ultime settimane diversi articoli.

Se il danno sia provocato da un attacco diretto di Sars-Cov-2 ai tessuti o se sia una conseguenza dell'infezione, della risposta immunitaria che essa provoca o addirittura, in particolare per alcuni organi, dei trattamenti a cui si ricorre per contrastarla, non è ancora chiaro. È comunque importante avere un'idea del quadro generale e cercare di adottare un approccio sistemico alla malattia, anche, idealmente, nel momento in cui si somministrano dei farmaci.

Quali sono, per quanto ne sappiamo al momento, gli organi colpiti dal Covid-19 e in che modo sono attaccati dal virus?

### **L'ingresso del virus**

I primi coronavirus capaci di infettare gli animali sono stati scoperti negli anni '60. Nel corso dei decenni sono stati poi identificati sette coronavirus che sono passati dagli animali all'uomo. Quattro di questi causano raffreddori comuni e infettano facilmente il tratto respiratorio superiore, come ricorda un articolo [pubblicato il 4 maggio su Nature](#), mentre Sars-Cov e Mers-Cov, più pericolosi, attaccano preferibilmente i polmoni. Uno dei problemi, con Sars-Cov-2, è che il nuovo coronavirus è in grado di attaccare con la stessa efficacia sia il tratto respiratorio superiore che i polmoni. Il virus entra nell'organismo attraverso il naso o la bocca e raggiunge le mucose del naso o della gola. Penetra nelle cellule del tratto respiratorio superiore, ricche del recettore ACE2 (che, ormai lo sappiamo, è la porta d'ingresso del virus nelle cellule umane), si moltiplica in grande quantità e invade nuove cellule. Se le difese immunitarie funzionano potrebbe finire lì, con un po' di tosse al massimo, come avviene per la maggior parte degli infetti, asintomatici o con sintomi lievi.

Succede anche però che il virus prosegua il suo viaggio nell'organismo ospite, si diriga verso i polmoni e a questo punto diventa pericoloso. Raggiunge e attacca gli alveoli polmonari (che sono dei

piccoli sacchetti, rivestiti da un singolo strato di cellule, in cui avviene lo scambio tra ossigeno e anidride carbonica), anch'essi ricchi di recettori ACE2. Il sistema immunitario continua a combattere l'infezione anche qui e la battaglia tra virus e globuli bianchi, lasciando dietro di sé fluidi e cellule morte, può mettere in difficoltà il trasferimento di ossigeno al sangue che avviene in questa sede. Fin qui siamo di fronte ad una polmonite e, da un punto di vista patologico, per quanto il quadro sia grave, non si assiste a nulla di nuovo: tosse, febbre, respirazione rapida e superficiale. Da questa condizione si può guarire autonomamente, senza ventilazione meccanica, oppure si può sviluppare una sindrome da distress respiratorio acuto.

**Clemens-Martin Wendtner**, medico di malattie infettive della Clinica Schwabing di Monaco, citato da *Nature*, suggerisce la possibilità che in alcuni pazienti il virus possa bypassare le cellule del tratto respiratorio superiore e puntare direttamente ai polmoni. Il fatto che ci siano questi due "punti di partenza" per l'infezione, sottolinea Wendtner, significa che Sars-Cov-2 presenta l'elevata trasmissibilità dei coronavirus più innocui e anche, allo stesso tempo, la letalità dei più pericolosi.

### **La reazione del sistema immunitario**

Anche di fronte alla polmonite, una robusta risposta immunitaria è in grado di risolvere la situazione. Un recente studio cinese condotto su oltre 200 pazienti ha mostrato che tutti producono anticorpi diretti contro Sars-Cov-2 nei 17 giorni che seguono la comparsa dei sintomi, e molti studi suggeriscono che, almeno la maggior parte dei pazienti, forse tutti, non è chiaro, sviluppa anticorpi neutralizzanti contro il virus (che impediscono al virus di entrare nelle cellule). Questo è un bene. Nei casi più estremi però l'infezione porta ad una reazione eccessiva del sistema immunitario che, piuttosto che proteggere dal virus, attacca le cellule umane e peggiora il danno tissutale. È la cosiddetta "tempesta citochinica" che provoca febbre alta, battito cardiaco accelerato, un respiro sempre più corto e un crollo dei valori di pressione arteriosa. Vengono liberate nel sangue citochine e mediatori dell'infiammazione, come l'interleuchina 6, e si osserva un'immunosoppressione. Questa condizione può portare ad insufficienza multi organo e morte.

### **Cuore e vasi sanguigni**

Siamo nel quadro peggiore, dei pazienti molto gravi che, fortunatamente, rappresentano una percentuale esigua degli infetti. A questo punto, lo studio di alcuni casi ha rivelato che l'infezione virale potrebbe estendersi a molti altri organi, oltre i polmoni, come illustra un articolo della rivista [Science](#).

Alcuni pazienti ad esempio sviluppano problemi cardiaci, improvvisamente o in conseguenza di una malattia cardiaca preesistente (ricordiamolo, la mortalità nei casi Covid aumenta in presenza di comorbidità come ipertensione e malattie cardiovascolari in generale). Sono stati riportati singoli casi, anche in Italia, di pazienti che manifestavano tutti i sintomi di un attacco cardiaco e che, invece, erano affetti da Covid-19.

È stato osservato anche un effetto sulla coagulazione del sangue: i pazienti gravi presentano livelli drammaticamente elevati di D-dimero, un sottoprodotto della coagulazione e in questi casi vi è un rischio concreto di embolia e ictus, ma anche di coagulazione intravascolare disseminata.

Anche l'influenza aumenta i rischi cardiovascolari ed è più pericolosa per i pazienti affetti da malattie cardiache. Resta da capire se Sars-Cov-2 sia più pericoloso per il cuore rispetto ad altri virus. Non si sa attraverso quali meccanismi il Covid danneggi il sistema cardiovascolare: potrebbe essere l'effetto dell'eccessiva risposta immunitaria di cui parlavamo, che può coinvolgere vasi sanguigni e cuore aumentando il rischio di vasculiti e miocarditi oppure Sars-Cov-2 attaccare in modo diretto il tessuto cardiaco, anch'esso fornito di recettori ACE2.

*Science* riporta che l'infezione può anche portare alla costrizione dei vasi sanguigni, poiché in alcuni casi si sono verificati ischemia di mani e piedi e una riduzione del flusso sanguigno. Questo fenomeno a livello polmonare potrebbe spiegare perché, a volte, alcuni pazienti presentano livelli estremamente bassi di ossigeno nel sangue, senza manifestare difficoltà respiratorie.

Inoltre in alcuni pazienti si osservano danni cardiaci che imitano le lesioni da infarto anche in assenza

di ostruzioni che limitano il flusso sanguigno, probabilmente a causa della carenza di ossigeno provocata dall'infezione.

### **Arriviamo ai reni**

In qualche modo, l'infezione coinvolge anche i reni. Alcuni studi riportano che una quota dei pazienti ricoverati soffre di insufficienza renale e molti presentano proteine virali nelle urine. Secondo **Hongbo Jia**, neuroscienziato dell'Istituto di ingegneria e tecnologia biomedica dell'Accademia cinese delle scienze, citato da *Science*, il virus potrebbe attaccare anche il rene in modo diretto, come suggeriscono delle autopsie che mostrano la presenza di particelle virali nei reni. Il danno renale potrebbe però essere un effetto collaterale dell'uso di ventilatori, della somministrazione di farmaci come remdesivir, della tempesta di citochine o dell'eccessiva coagulazione del sangue. Anche malattie preesistenti come il diabete e l'ipertensione possono aumentare le possibilità di lesioni renali.

### **E il sistema nervoso?**

Il fatto che tra i sintomi del Covid rientrano la perdita dell'olfatto e del gusto suggerisce di per sé che, in qualche modo, anche il sistema nervoso possa essere coinvolto. Alcuni pazienti sono "deliranti, confusi o letargici, prima dell'arrivo dei sintomi più frequenti di Covid-19", spiega **Alessandro Padovani**, direttore dell'unità dipartimentale di neurologia degli Spedali Civili di Brescia, in un report pubblicato sul sito dell'Accademia Europea di Neurologia. Si sono anche verificati casi di encefalite infiammatoria cerebrale, con convulsioni e brevi perdite di conoscenza.

Ad aprile, un team giapponese ha riportato la presenza di tracce di Sars-Cov-2 nel liquido cerebrospinale di un paziente Covid-19, suggerendo che il virus riesca a penetrare nel sistema nervoso. Ancora una volta, tutto questo potrebbe essere l'effetto dell'attacco diretto da parte del virus o la conseguenza dell'infiammazione.

### **Stomaco e intestino**

E poi ci sono danni che il virus può causare all'apparato digerente. Sin dall'inizio dell'epidemia è stato messo in evidenza come, tra i principali ma spesso sottovalutati sintomi del Covid-19, ci fossero anche problemi gastrointestinali. Studi cinesi e più di recente ricerche statunitensi e italiane hanno mostrato che una quota consistente di pazienti manifesta diarrea, nausea, vomito e fastidio addominale.

### **E non solo**

L'intestino non è la fine della marcia della malattia attraverso il corpo: fino a un terzo dei pazienti ospedalizzati sviluppa congiuntivite - occhi rosa e lacrimosi - sebbene non sia chiaro che il virus invada direttamente l'occhio.

L'evoluzione di questo virus, avvenuta probabilmente nei pipistrelli, lo ha fatto diventare molto efficace nell'infettare le cellule umane. Sars-Cov-2 lega bene il recettore Ace-2 che è presente, come abbiamo visto, in moltissimi tessuti, e una volta che il virus è in circolo, ipotizzano alcuni ricercatori, può raggiungere diversi organi. Di certo, ci ha detto **Gianni Rezza**, direttore del Dipartimento Malattie infettive dell'Istituto superiore di sanità, nella maggior parte dei casi il virus si limita alle vie aeree. È vero che l'intestino potrebbe essere un bersaglio del virus, vista la frequenza dei sintomi gastrointestinali.

Per quanto riguarda gli altri organi però, sottolinea Rezza, è presto per fare delle valutazioni e occorrono ulteriori studi per verificare un'azione diretta del virus. Sono casi rari, addirittura episodici, quelli in cui si riscontrano particelle virali nel liquor, ad esempio, ma anche nei reni, ed è davvero complicato valutare quanto questa azione diffusa del virus, sia dovuta a comorbidità preesistenti, alla tempesta di citochine o agli effetti cardiovascolari che il virus, anche quelli dell'influenza, possono provocare.

### **C.d.F.**