

Polmonite da SARS-CoV-2 ed embolia polmonare

Correlazioni fisiopatogenetiche e implicazioni clinico-terapeutiche

Diversi studi hanno riportato una correlazione tra infezione da SARS-CoV-2 ed eventi tromboembolici. Nonostante diverse evidenze sia cliniche che biologiche abbiano documentato un elevato rischio di complicanze trombotiche nella fase acuta dell'infezione, l'incidenza di queste ultime nella fase tardiva della malattia è attualmente sconosciuta e richiede un approfondimento specifico

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**², **Marco Sperandeo**³, **Ruggiero Boragine**³, **Vito Sollazzo**⁴

► Introduzione

Diversi studi retrospettivi effettuati in Cina hanno suggerito l'ipotesi che la malattia da SARS-CoV-2 possa essere associata ad uno stato di ipercoagulabilità e ad un aumentato rischio di tromboembolismo sia venoso che arterioso. Questi risultati sono stati in seguito confermati da ricercatori sia italiani che irlandesi che hanno suggerito come le complicanze trombotiche possano costituire parte integrante dell'infezione da SARS-CoV-2 e possono essere già presenti al momento del primo ricovero ospedaliero. Inoltre l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ha sottolineato che molti pazienti con infezioni gravi da SARS-CoV-2 presentano dei quadri compatibili a stati di coagulazione intravascolare disseminata associata a sepsi, nota anche

come "coagulopatia indotta da sepsi". I meccanismi proposti per spiegare questo stato di ipercoagulabilità sono principalmente un danno microvascolare diffuso mediato dalle citochine e, in alcuni casi, una trombocitosi reattiva. Tale rischio tromboembolico può essere ulteriormente aggravato dall'obesità, dall'età avanzata e dall'immobilizzazione legata all'ospedalizzazione. Inoltre nei pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 sono stati riportati dei valori elevati di D-dimero i quali si associano in maniera significativa ad un rischio più elevato di morte intraospedaliera suggerendo l'ipotesi della presenza di embolie polmonari misconosciute in questi pazienti (le *figure 1 e 2* riportano due esempi di angio-TC in pazienti con recente polmonite interstiziale bilaterale riscontrata ad una TC ad alta risoluzione eseguita circa 20 giorni prima e con tampone SARS-CoV-2 positivo).

Tuttavia, nonostante queste prove dimostrino chiaramente un'associazione tra trombosi e infezione da SARS-CoV-2 soprattutto nella fase acuta dell'infezione, esistono informazioni limitate sul rischio di trombosi e inci-

denza di embolia polmonare dopo la fase acuta della malattia.

Resta evidente comunque il fatto che questi pazienti possano beneficiare della terapia anticoagulante a lungo termine iniziata al momento della diagnosi di polmonite da SARS-CoV-2.

► Stato dell'arte

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è una zoonosi causata da un nuovo coronavirus 2, nato da un mix di geni di coronavirus di pangolino e di pipistrello con capacità di "salto di specie" all'uomo. Quando il virus provoca una sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è noto come SARS-CoV-2. Nei casi più gravi, l'infezione può esitare in un quadro di polmonite interstiziale spesso bilaterale e insufficienza respiratoria, e in una minore percentuale (5%) può evolvere in una sindrome infiammatoria severa con tempesta citochinica ed ipercoagulabilità, spesso a prognosi infausta. Tale "coagulopatia indotta da COVID-19" (CIC), a differenza di quella intravascolare disseminata tipica della sepsi, appare essere a maggior spinta trombotica che emor-

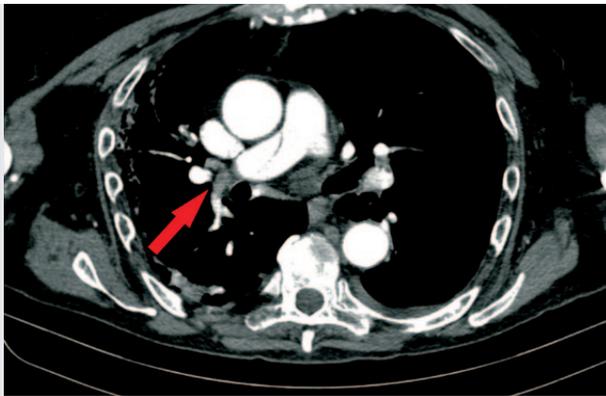
¹ Dirigente Medico S.C. Medicina Interna Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

² Dirigente Medico S.C. Cardiologia-UTIC Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

³ Dirigente Medico S.C. Medicina Interna IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)

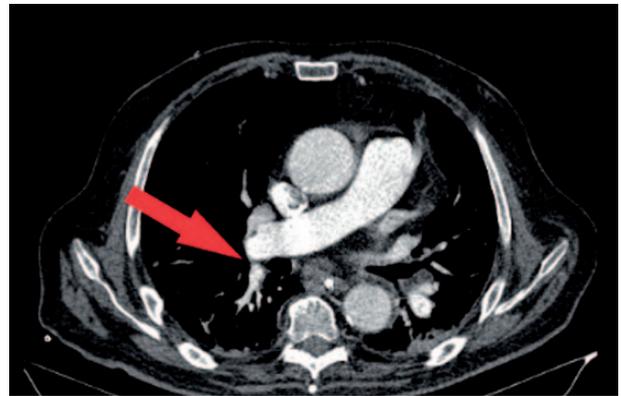
⁴ Direttore S.C. Cardiologia-UTIC Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG Ospedale "G. Tatarella" Cerignola ASL FG

FIGURA 1



Angio-tomografia che mostra molteplici difetti di riempimento a livello della biforcazione dell'arteria polmonare destra

FIGURA 2



Angio-tomografia che mostra minimi difetti di riempimento a livello del ramo posteriore dell'arteria polmonare destra

ragica, esacerbata dalla caratteristica grave ipossia tipica della ARDS. Dati sempre maggiori evidenziano un'incidenza affatto trascurabile di tromboembolismo venoso (TEV) soprattutto nei pazienti con COVID-19 ammessi in unità di terapia intensiva (UTI), con importanti implicazioni prognostiche negative. Diversi fattori contribuiscono allo sviluppo dei disturbi della coagulazione nella malattia COVID-19; essi possono esprimersi a livello di ciascuno dei tre elementi che costituiscono la triade di Virchow: lesioni/disfunzioni endoteliali, ipercoagulabilità, variazioni emodinamiche (stasi, turbolenza).

Il danno virale diretto a livello endoteliale, sia a livello della circolazione polmonare che periferica, è senz'altro determinante nell'attivazione della coagulazione. Poiché l'endotelio è un organo con multiple funzioni ed è responsabile del mantenimento del tono e dell'omeostasi vascolare, un suo danno a vari livelli può causare una disfunzione circolatoria sistemica caratterizzata da vasocostrizione, con conseguente ischemia degli organi interessati e infiammazione del microcircolo con edema associato. È stato dimostrato, sia all'istologia che alla microscopia elettronica, un accumulo di cellule infiammatorie e inclusioni virali nell'endotelio del cuore, del piccolo inte-

stino, dei reni e dei polmoni. L'infezione virale e la risposta immunitaria determinano l'espressione di alti livelli di interferone di tipo 1, che a sua volta induce la formazione di inclusioni reticolari di glicoproteine e fosfolipidi a livello delle cellule vascolari endoteliali con conseguente danno cellulare, disfunzione ed espressione di geni protrombotici.

Il SARS-CoV-2 è un virus a RNA ed esistono una serie di evidenze che dimostrano come la presenza di RNA extracellulare, analogamente al DNA liberato dalle cellule danneggiate, possa essere un fattore indipendente di trombogenicità attraverso il legame con proteasi che promuovono l'attivazione di fattori della coagulazione (VII, XI, XII).

Lo stato infiammatorio di per sé è un trigger importante per la cascata coagulativa. Monociti e cellule endoteliali attivate possono portare all'espressione del fattore tissutale con conseguente genesi di trombina. Contemporaneamente alcune citochine e chemochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina-6, possono attivare la coagulazione, inattivare le vie anticoagulanti naturali e sopprimere la fibrinolisi.

È stata individuata una similitudine con la linfocitocitosi emofagocitica (altresì detta sindrome da eccessiva risposta infiammatoria), in cui un'eccessiva ri-

sposta flogistica secondaria all'infezione induce uno stato immunosoppressivo con down-regulation dei macrofagi e dei linfociti. In particolare la linfocitocitosi emofagocitica secondaria (sHLH) si configura come una sindrome iperinfiammatoria caratterizzata da un'ipercitocinemia fulminante, che può condurre ad insufficienza multiorgano con prognosi infausta. Negli adulti è scatenata frequentemente da infezioni virali e compare nel 3.7-4.3% delle forme di sepsi.

Altro fattore rilevante nell'eziopatogenesi della coagulopatia risulta essere l'ipossia, associata alla riduzione degli scambi respiratori a livello polmonare, che può stimolare la trombosi attraverso vasocostrizione e incremento della viscosità ematica. L'ipossia può far spostare il fenotipo basale antinfiammatorio ed antitrombotico dell'endotelio verso un fenotipo pro-infiammatorio e pro-coagulante attraverso l'espressione di fattori pro-coagulanti indotti dall'ipossia, come riportato in altre forme di ARDS.

È stato inoltre suggerito, che anche la comparsa di anticorpi antifosfolipidi possa giocare un ruolo nella patogenesi della coagulopatia. È stata, infatti, riscontrata la presenza di anticorpi IgA anti-cardiolipina e IgA e IgG anti- β 2-glicoproteina I in associazione a coagu-

lopatia, trombocitopenia e sviluppo di eventi ischemici periferici e cerebrali. Infine anche la componente piastrinica della coagulazione risulta attivata durante l'infezione da COVID-19. In passato è stato osservato che il virus SARS-CoV era in grado di infettare direttamente i megacariociti modificando la funzione piastrinica nei polmoni dei pazienti con malattia severa. Attualmente non ci sono evidenze di infezione diretta dei megacariociti da parte del SARS-CoV-2; tuttavia, l'abbondante presenza di queste cellule nel tessuto polmonare autoptico è probabilmente correlata con il riscontro di diffusi piccoli trombi ricchi di piastrine. Le piastrine, infatti, possono promuovere una risposta immuno-mediata mediante il legame diretto o attraverso le proteine plasmatiche, di particelle microbiche, causando infiltrazioni tissutali e, nelle fasi critiche, trombocitopenia. Quest'ultima è sostanzialmente sempre presente nei quadri severi di malattia da COVID-19 e correla con l'insufficienza multi-organo e con la prognosi infausta. Il quadro clinico della malattia COVID-19 talvolta si manifesta con una sepsi conclamata, caratterizzata da ipotensione, ipossia ed ischemia tissutale, nonché disfunzione multiorgano. Come in tutti i quadri di sepsi, si può manifestare una coagulopatia correlata alla sepsi stessa, che può arrivare fino a un quadro di coagulazione intravascolare disseminata. È stato introdotto pertanto il concetto di coagulopatia intravascolare polmonare che evidenzia una forma di coagulopatia che si manifesta prevalentemente a livello polmonare. Il meccanismo patogenetico ipotizzato è un danno, virus-mediato, dei pneumociti di tipo II e delle cellule endoteliali polmonari, in quanto entrambi esprimono il recettore ACE2. A questo si associa la tempesta infiammatoria con generazione di trombina e deposizione di piastrine a livello dei vasi polmonari. Questo spiegherebbe i fenotipi refrattari di ARDS in cui si associa

una duplice patologia che colpisce sia il versante della ventilazione che quello del sistema vascolare polmonare.

Alla luce delle osservazioni finora riportate sulla fisiopatologia della coagulopatia indotta da SARS-CoV-2 e considerato che in tali pazienti, la gravità delle condizioni cliniche oltre alla presenza di una risposta infiammatoria severa e di fattori di rischio di base (sesso maschile, obesità, neoplasie, precedenti di tromboembolismo) aumentano il rischio di TEV, è stato suggerito da più parti di utilizzare la terapia anticoagulante come parte fondamentale dell'assetto terapeutico nei pazienti con COVID-19.

► Conclusioni

La malattia da COVID-19, è complessa e può presentare una localizzazione multiorgano. Essa può determinare polmonite interstiziale con insufficienza respiratoria acuta nota come sindrome respiratoria acuta severa da coronavirus 2 (SARS-CoV-2), con necessità di ventilazione non invasiva o invasiva. Nel 5-10% dei casi si rileva coagulopatia severa a prognosi infausta. La SARS-CoV-2 si configura quale malattia multidimensionale di cui si stanno definendo aspetti fisiopatologici e clinici caratteristici a volte coesistenti:

- a)** un'aumentata risposta immunologica ed infiammatoria con attivazione di uno stormo citochinico e conseguente coagulopatia, che favorisce sia eventi di tromboembolismo venoso (TEV), sia la trombosi in situ a livello delle arteriole e dei capillari alveolari polmonari;
 - b)** un alto shunt intrapolmonare, che rende spesso ragione della severità dell'insufficienza respiratoria, attribuito ad una ridotta vasocostrizione polmonare ipossica con fenomeni neoangiogenetici polmonari.
- Inoltre, l'elevata incidenza di TEV nei pazienti COVID-19 ricoverati in UTI e il riscontro autoptico di microtrombosi in situ a livello vascolare polmonare, sta evidenziando che in tale malattia, la co-

agulopatia, a differenza della coagulazione intravascolare disseminata in corso di sepsi, è sbilanciata verso un'aumentata trombogenicità dando luogo ad un dibattito (con studi in corso) circa l'uso preventivo di dosi anticoagulanti di eparina per ridurre la mortalità.

Sono tuttora in corso (e in parte conclusi) studi sull'utilizzo di eparina a dosi anticoagulanti (e non profilattiche) in pazienti COVID-19 ricoverati in UTI allo scopo di ridurre complicanze tromboemboliche fatali, descritte in alcuni studi autoptici. Il clinico dovrà comunque mantenere un alto livello di sospetto, anche guidato dai livelli dei D-dimero, per la diagnosi di TEV in corso di COVID-19.

Tanto lavoro c'è dunque ancora da fare per comprendere tutti i meccanismi con cui questo virus esprime la sua patogenicità. La coagulopatia è sicuramente un aspetto cruciale della malattia e la prevenzione e il trattamento della stessa possono evitare l'evoluzione verso quadri polmonari e sistemici potenzialmente irreversibili.

BIBLIOGRAFIA

- Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Haemost* 2020; 50:72-81.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2950-73.
- Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, et al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e70.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089-98.
- Marietta M, Agno V, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus* 2020; 18:167-9.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-4.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-7.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417-8.
- Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Lancet Haematol* 2020; 7:e362-3.