



La lunga eredità del coronavirus

di Paola Rinaldi
in collaborazione con



dottor **Roberto Rondinini**
specialista in pneumologia
al San Pier Damiano Hospital di Faenza



professoressa **Cristina Giannattasio**
cardiologa, direttore del De Gasperis Cardio
Center presso l'ospedale Niguarda di Milano



dottor **Alessandro Maloberti**
cardiologo dell'ospedale Niguarda
di Milano

Coronavirus, e poi? Secondo gli esperti, l'infezione da Covid-19 potrebbe lasciare un'eredità cronica sulla funzionalità respiratoria: si

stima che, mediamente, possano servire da 6 a 12 mesi per un pieno recupero, che per alcuni potrebbe essere compromesso in modo irreversibile. «Si sa ancora troppo poco di questo virus per prevederne le possibili conseguenze a lungo termine», ammette il dottor Roberto Rondinini, specialista in pneumologia al San Pier Damiano Hospital di Faenza, «ma facendo un parallelo con la polmonite da Sars-CoV, apparsa per la prima volta nel novembre 2002, si ipotizza che possa lasciare cicatrici permanenti sui polmoni, determinando problemi respiratori cronici». Immaginiamo il tessuto polmonare come una spugna, racchiusa tra due "palloncini" collocati l'uno dentro l'altro (pleu-

ra): in caso di infiammazione, su quella spugna possono formarsi degli addensamenti simili a cicatrici, che privano di ogni funzionalità quelle aree.

Colpa delle citochine

«I polmoni sono i primi bersagli della Covid-19», ricorda Rondinini. «Ma i principali danni a loro carico non sono dovuti al virus stesso, come avviene invece nelle polmoniti batteriche dove i microrganismi producono sostanze tossiche che alterano il tessuto polmonare, quanto alla tempesta citochinica che si scatena, cioè dalla risposta immunitaria che

in alcuni soggetti va fuori controllo e diventa eccessiva, al punto da danneggiare organi e tessuti». È probabile che in questa risposta esagerata entrino in gioco anche i fibroblasti, particolari cellule che producono collagene e determinano la formazione delle cicatrici. «Queste potrebbero non rappresen-

I più predisposti a sviluppare fibrosi polmonare dopo la Covid-19 pare siano uomini

RECUPERO LENTO

Si stima che, mediamente, possano servire da 6 a 12 mesi per un pieno recupero, che per alcuni potrebbe essere compromesso in modo irreversibile.

L'infezione può provocare danni a lungo termine? È la domanda che si stanno ponendo gli esperti, ipotizzando una riduzione della funzionalità polmonare, danni cardiaci e altri strascichi permanenti



tare un grande problema se isolate e di piccole dimensioni, ma il dubbio dei ricercatori è che possano invece innescare un meccanismo fibrotico, espandendosi in modo progressivo fino a rendere i polmoni duri, poco elastici e incapaci di assicurare una normale respirazione». Così, l'ossigeno viene intralciato nel suo passaggio dagli alveoli polmonari ai capillari che li circondano e poi, di conseguenza, al sangue: «I soggetti più predisposti a sviluppare fibrosi polmonare successiva alla Covid-19 sembrano essere gli uomini, i fumatori, chi ha superato i 65 anni e le persone che presentano comorbidità, come ipertensione, diabete o malattie cardiovascolari. Ma ovviamente si tratta di ipotesi, ancora da confermare».

Servono prove

Utili per sciogliere i dubbi saranno alcuni esami effettuati periodicamente sui pazienti guariti dal coronavirus, come la Tac (che mostrerà l'eventuale presenza di cicatrici) e la spirometria o la diffusione alveolo-capillare del mo-

nossido di carbonio (per verificare la possibile compromissione della funzione polmonare). «A quel punto, se l'evoluzione fibrotica fosse confermata, il mondo scientifico si muoverà certamente verso lo studio di nuove terapie», prevede il dottor Rondinini. «Negli ultimi anni, sono stati messi a punto il pirfenidone e il nintedanib, due farmaci antifibrotici che vengono utilizzati nella fibrosi polmonare primitiva, una malattia cronica, invalidante e con esito fatale. Ora l'obiettivo è valutare il loro possibile utilizzo anche nel post Covid, mentre proseguono i trial clinici di altre molecole dai diversi meccanismi d'azione».

A rischio anche il cuore

Ma i danni a lungo termine potrebbero riguardare anche altri organi. Ormai sono numerosi gli studi scientifici che hanno dimostrato come la Covid-19 non sia solamente una malattia respiratoria, come si pensava all'inizio, ma una patologia in grado di colpire l'intero organismo e attaccare su più fronti: re- ➔

**Donne più protette**

➔ Secondo un'analisi pubblicata sull'*American journal of obstetrics and gynecology*, gli estrogeni (i principali ormoni femminili) potrebbero svolgere un ruolo protettivo contro l'infezione da Sars-CoV-2. Da questo, forse, derivano gli esiti più gravi e mortali negli uomini rispetto alle donne, con un rapporto di 4:1 nella fascia d'età fino ai 50 anni. Ma anche dopo l'avvento della menopausa, quando calano gli estrogeni, le donne risultano comunque più protette: il motivo potrebbe risiedere sia nella maggiore efficienza del sistema immunitario femminile sia in una particolare proteina (Ace2) – molto più presente nelle donne – che protegge i polmoni dai danni causati da infezioni, infiammazioni e stress. Siccome il Sars-CoV-2 si lega proprio all'Ace2 per penetrare nelle nostre cellule, negli uomini questa proteina viene più facilmente sottratta allo svolgimento della sua funzione protettiva, mentre le donne possono contare su una maggiore abbondanza.

**La ricerca shock**

➔ Secondo uno studio dell'Università di Barcellona, il nuovo coronavirus potrebbe circolare in Europa da molto tempo. Pare infatti che tracce del Sars-CoV-2 fossero presenti nelle acque reflue della città spagnola già nel marzo 2019, un anno prima rispetto a quando l'Organizzazione mondiale della sanità ha dichiarato la pandemia.



Covid-19

ni, cervello, intestino, occhi, cuore, vasi sanguigni. In particolare, si sta cercando di capire se fra le sequele a lungo termine nei sopravvissuti all'infezione possano esserci delle ripercussioni permanenti a livello cardiaco e vascolare. «Già nella fase acuta della malattia, il cuore rappresenta un organo bersaglio del virus Sars-CoV-2, anche se in maniera indiretta», interviene la professoressa Cristina Giannattasio, cardiologa, direttore del Cardio Center dell'ospedale Niguarda di Milano, sostenuto dalla fondazione De Gasperis. «Le evidenze emergenti suggeriscono che il cuore possa risentire di un danno ischemico già in fase acuta, soprattutto in caso di coronaropatia preesistente, anche se non nota, a causa sia della diminuzione dei livelli di ossigeno nel sangue che caratterizza le prime fasi della malattia sia dell'ipercoagulabilità tipica dell'infezione che può determinare la formazione di micro embolie polmonari, responsabili dell'affaticamento delle sezioni destre del cuore: pertanto, dopo la risoluzione e la guarigione della patologia respiratoria, si possono manifestare alterazioni cardiache non emerse in fase acuta, cioè segni di sofferenza ischemica o di ipertensione polmonare». Ma il sospetto è che nel cuore e nei vasi arteriosi possa verificarsi qualcosa di molto simile a quanto accade a livello polmonare, dove il tessuto perde la normale elasticità e diventa più rigido anche a distanza dall'evento acuto. «In forma permanente, questa rigidità impedirebbe ai vasi sanguigni di trasportare correttamente il sangue ossigenato in tutto l'organismo e al cuore stesso di contrarsi in modo efficiente, aprendo la strada a problemi importanti».

Ancora molti i dubbi

Tra l'altro, l'ipotesi si regge su precedenti studi scientifici, come quello pubblicato nel 2011 sulla rivista *Circulation* che aveva rivelato come le infezioni respiratorie, compresa l'influenza, aumentino il rischio di eventi cardio (infarti) e cerebrovascolari (ictus). Nel caso della pandemia di Sars-CoV-2, sono stati i cinesi i primi a registrare le complicanze cardiovascolari nei pazienti con-



taggiati per poi essere supportati anche dai colleghi italiani attraverso le colonne della rivista *Jama cardiology*, dove è stato descritto il caso di una donna (risultata positiva al virus) colpita da miocardite acuta, un'inflammazione del muscolo cardiaco solitamente dovuta

a infezioni virali. «In realtà, i meccanismi alla base di queste situazioni non sono ancora del tutto noti», ammette Giannattasio. «Per esempio, è stato ripetutamente affermato come i soggetti obesi, ipertesi e diabetici siano i bersagli privilegiati del Sars-CoV-2, salvo poi notare come fra i malati ci siano tanti pazienti privi di queste comorbilità: esiste quindi un fattore ancora sconosciuto che rende più critici i quadri clinici di alcuni soggetti, anche dal punto di vista cardiologico».



Conta l'età?

► Sotto i 20 anni il rischio di contrarre il Sars-CoV-2 si dimezza e in circa l'80 per cento dei casi l'infezione è asintomatica. Ad affermarlo è uno studio della London School of Hygiene & Tropical Medicine, pubblicato su *Nature medicine*, che ha esaminato i contagi in sei Paesi (Cina, Italia, Giappone, Singapore, Canada e Corea del Sud). Per cui la chiusura delle scuole forse non è una soluzione.

Chiarimenti in arrivo

In definitiva, chi ha avuto la Covid-19 deve prestare maggiore attenzione anche alla propria salute cardiovascolare? A chiarirlo potrebbe essere uno studio multicentrico europeo, coordinato dall'università di Parigi-Descartes e a cui partecipano diversi centri italiani fra cui il Niguarda Covid Resarch Group, sostenuto dalla fondazione De Gasperis, che sta studiando i meccanismi biochimici alla base del danno cardiovascolare. «L'obiettivo è valutare se, a distanza



ORGANI SOTTO TIRO

Nella fase acuta della malattia, il cuore rappresenta un organo bersaglio del virus Sars-CoV-2.

dal ricovero per Covid, i pazienti mostrano un danno a livello dei vasi sanguigni», commenta il dottor Alessandro Maloberti, cardiologo dell'ospedale Niguarda e referente dello studio. «Da tempo sappiamo che uno stato di infiammazione cronica concorre allo sviluppo di aterosclerosi, cioè alla formazione nelle arterie di placche costituite principalmente da lipidi, tra cui il colesterolo: ora vogliamo capire se un'infiammazione acuta, come quella indotta dal coronavirus, possa determinare qualcosa di simile». In entrambi i casi, anche se con tempistiche diverse, il meccanismo potrebbe essere questo: la superficie interna dei vasi sanguigni (endotelio) smette di rilasciare ossido nitrico, necessario per regola-

Chi ha avuto la Covid-19 deve forse prestare attenzione anche alla salute del cuore

re il tono vascolare, per cui i vasi diventano più rigidi, le fibre elastiche che li compongono si danneggiano e iniziano ad accumularsi i lipidi. «Tante sono le ipotesi in campo, fra cui il livello di infiammazione. Per esempio, gli asintomatici potrebbero non correre alcun rischio, a differenza di chi ha trascorso mesi in rianimazione con un quadro clinico di particolare gravità», considera Maloberti. «Ecco perché molte strutture ospedaliere italiane hanno avviato uno speciale programma di follow-up, ovvero controlli periodici a 3, 6 e 12 mesi dal ricovero, con l'intento di prevenire e limitare le eventuali problematiche polmonari, neurologiche, cardiologiche, motorie o psicologiche anche a distanza di tempo. Nel frattempo, per il 2021, attendiamo i primi risultati dello studio europeo: a seconda degli esiti, si stabiliranno eventuali protocolli di cura o prevenzione».



Anche sul fegato

Da un'ampia analisi condotta su oltre mille pazienti cinesi, i cui risultati sono stati pubblicati sul *New England journal of medicine*, è emerso che nei casi più gravi di Covid-19 è stato spesso rilevato un aumento delle aminotransferasi e della bilirubina. Da qui l'ipotesi di possibili conseguenze anche a livello epatico.



Un convegno digitale

Si parlerà anche di Covid-19 al 54° Convegno Cardiologia organizzato dalla Fondazione Centro cardiologia e cardiocirurgia A. De Gasperi di Milano: appuntamento dal 14 al 17 settembre, quest'anno in modalità digitale, per un'edizione speciale che ogni giorno concluderà il collegamento con "Pillola Covid", uno spazio dedicato alle problematiche emerse nel periodo critico.



Quanti asintomatici?

Si è guadagnato le pagine della rivista *Nature* lo studio scientifico realizzato dal team guidato dal professor Andrea Crisanti, direttore del dipartimento di Medicina molecolare dell'Università di Padova, che – partendo dal caso di Vo' Euganeo – ha confermato come oltre il 40 per cento delle infezioni siano asintomatiche e quindi prive di sintomi.