

Caso Clinico paziente covid (prima linea)

Michela Tiberio
UOC Neurologia - OC Castelfranco Veneto

Background La pandemia da SARS-CoV-2 rappresenta un'emergenza sanitaria per tutti i paesi. La malattia, denominata COVID-19, decorre in maniera lieve o asintomatica nella maggioranza dei pazienti, ma una quota, pari a circa il 15% degli individui affetti, può avere un andamento severo, con insufficienza respiratoria e necessità di supporto ventilatorio. I pazienti anziani e/o quelli con comorbidità cardiocircolatorie e respiratorie sono ritenuti più suscettibili all'infezione da SARS-CoV-2 e maggiormente a rischio di gravi complicazioni. Per le persone affette da patologie croniche autoimmuni, come la Sclerosi Multipla (SM), non sembra esserci invece un aumentato rischio di contrarre l'infezione, ma il suo decorso potrebbe essere condizionato dai farmaci immunomodulanti/immunosoppressori utilizzati (disease-modifying therapies o DMT).

Nel dicembre 2018 un uomo di 45 anni veniva ricoverato per una mielite cervicale acuta, inquadrabile come una sindrome clinicamente isolata (*clinically isolated syndrome* o CIS), per l'evidenza radiologica di 3 alterazioni di segnale a livello cervico-dorsale, di cui una con presa di contrasto, in presenza di bande oligoclonali IgG sul liquor e negatività del quadro radiologico cerebrale. Tre mesi dopo, la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) di controllo metteva in luce nuove alterazioni di segnale iperintense in T2/FLAIR a livello midollare e la comparsa di altre in sede cerebrale (Figura 1 A-B), consentendo quindi di soddisfare il criterio della disseminazione spaziale e porre diagnosi di Sclerosi Multipla. Il paziente era in sovrappeso e si riscontrava inoltre un diabete mellito di tipo 2, che richiedeva terapia ipoglicemizzante orale. In considerazione dei fattori prognostici negativi, in particolare l'esordio con sintomatologia spinale e il sesso maschile, veniva avviata terapia di seconda linea con natalizumab, dopo aver verificato la negatività degli anticorpi anti-JCV. Alla quarta infusione di natalizumab, a metà agosto 2019, il paziente manifestava una reazione allergica, caratterizzata da pallore, sudorazio-

ne, ipotensione e algie toraciche per cui la terapia veniva interrotta. La ricerca degli anticorpi anti-natalizumab dava esito positivo. In attesa dello *switch* terapeutico verso ocrelizumab, a inizio ottobre 2019, si verificava una recidiva di mielite, con parestesie all'emisoma destro, impaccio motorio alle mani e disturbi sfinterici di tipo ritentivo, per cui il paziente era trattato con steroide ev ad alte dosi per complessivi sette giorni, cui seguiva la prima infusione di ocrelizumab. Al momento dell'inizio del trattamento la disabilità del paziente, espressa attraverso la Scala Espansa sullo Stato di Disabilità (*Expanded Disability Status Scale* o EDSS), era pari a 3.0. La terapia risultava ben tollerata e nei mesi successivi il paziente veniva sottoposto a regolari controlli clinici e bioumorali, comprensivi questi ultimi dell'immunofenotipo linfocitario. In particolare, l'esame del marzo 2020, effettuato a distanza di 5 mesi dalla prima infusione di ocrelizumab, dimostrava la persistente deplezione delle cellule CD19⁺CD20⁺, pari a 0.02/mm³; i valori delle immunoglobuline (IgG, IgM e IgA) risultavano nei limiti di norma. Ad aprile 2020 il paziente iniziava a lamentare astenia diffusa e sudorazione mattutina, se-

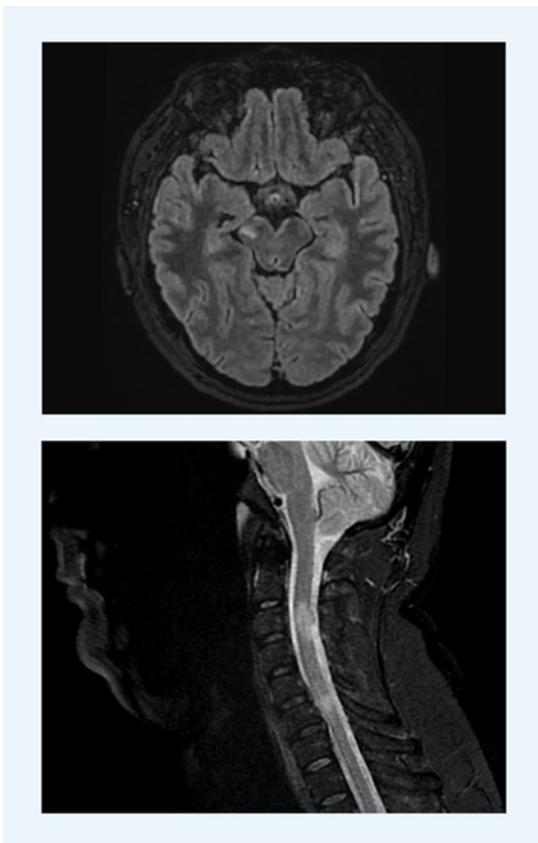


Fig.1 A-B - RMN encefalo e rachide cervicale: presenza di placca mesencefalica destra e due placche cervicali, a livello C3-C4 e C6 (A, sequenze FLAIR; B, sequenze STIR).

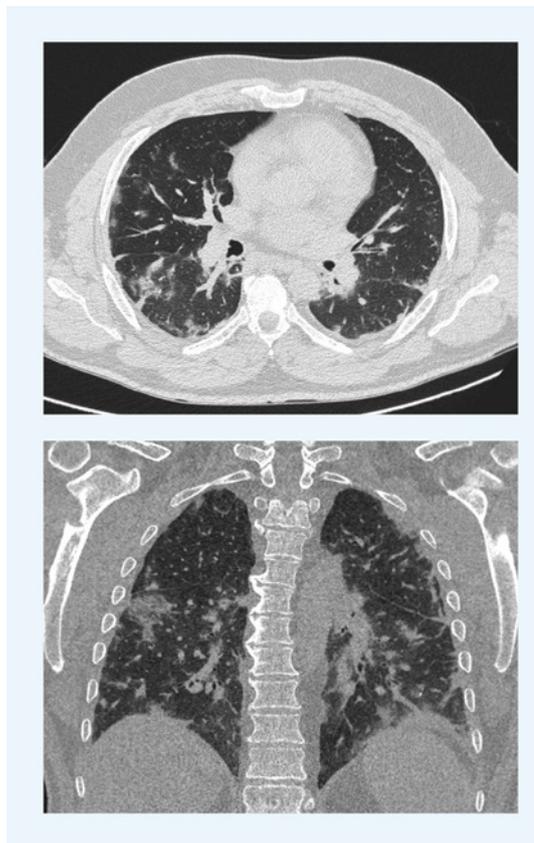


Fig.2 A-B - TC torace: diffusi addensamenti a vetro smerigliato sparsi a entrambi i polmoni (A, sezione assiale; B, sezione sagittale).

guiti dalla comparsa di iperpiressia, tosse secca e dispnea ingravescenti, per cui accedeva al locale Pronto Soccorso. Il tampone molecolare per SARS-CoV-2 risultava positivo e la radiografia del torace rilevava plurime chiazze di addensamento parenchimale bilateralmente. La TC torace confermava la presenza di diffusi addensamenti a vetro smerigliato sparsi a entrambi i polmoni, specie in sede mantellare e ai lobi inferiori (Figura 2 A-B). Gli esami bioumorali evidenziavano una lieve linfopenia ($= 0.89 \times 10^9/L$, range 1.10-4.50) e un modesto incremento della proteina C reattiva (3.59 mg/dL, range 0-0.5). Nel corso del ricovero che seguiva il paziente veniva trattato con terapia antibiotica, antivirale e steroidea (prednisone), oltre a idrossiclorochina (quest'ultima compresa nel protocollo ospedaliero allora in uso, durante la prima ondata della pandemia COVID-19). Il quadro respiratorio, dopo una fase iniziale che richiese ossigenoterapia, migliorò rapidamente nel corso dei giorni. Dopo negativizzazione del tampone molecolare, confermato in due occasioni a distanza di due giorni, il paziente veniva dimesso, con indicazione a proseguire l'isolamento domiciliare per ulteriori

2 settimane. Il controllo radiografico del torace, effettuato a circa un mese dalla dimissione, non evidenziava alterazioni densitometriche pleuropolmonari a focolaio; il paziente era asintomatico, pur mostrando all'emogasanalisi una lieve residua insufficienza ipossiémica. Dal punto di vista neurologico, sia durante la fase acuta del COVID-19 che nelle settimane successive, le sue condizioni cliniche si sono mantenute stazionarie (EDSS = 2.0) e anche la RMN di controllo, effettuata a maggio 2020, ha dimostrato la stabilità neuroradiologica. La seconda infusione di ocrelizumab è stata effettuata a giugno 2020, senza complicazioni.

La pandemia da COVID-19 ha sollevato molti dubbi sul rischio delle persone affette da SM, sia per la malattia autoimmune in sé che soprattutto per i diversi DMT utilizzati. I dati raccolti finora sembrano dimostrare che gli individui con SM rispondono al SARS-CoV-2 in maniera simile alla popolazione generale e che la severità dell'infezione è influenzata da età e comorbidità, tra cui diabete e obesità. Inoltre, sono a maggior rischio di infezione severa i pazienti con una più alta disabilità o un decorso progressivo della

malattia. Non è ancora del tutto chiaro se e come i DMT influenzino la suscettibilità all'infezione e la sua gravità, ma si ritiene che la maggior parte di essi non incida sul decorso del COVID-19. Infatti, la risposta all'infezione da SARS-CoV-2 coinvolge in primis il sistema immunitario innato e il repertorio delle cellule T CD8, sui quali la gran parte dei farmaci per la SM ha un effetto piuttosto limitato. Maggiori perplessità riguardano le persone SM in trattamento con farmaci depletivi, tra i quali gli anticorpi anti-CD20. Questi ultimi sono entrati nell'armamentario terapeutico, rituximab prima (tuttora *off-label*), ocrelizumab in tempi più recenti e a breve anche ofatumumab, dimostrando di avere un impatto diretto sulla risposta immunitaria indotta dalle cellule B e un effetto indiretto sull'immunità T-mediata. L'analisi dei pazienti in terapia con ocrelizumab ha fornito dati non del tutto univoci.

Vi sono evidenze, ad esempio, che i pazienti trattati con ocrelizumab siano a maggior rischio di ospedalizzazione con COVID-19 e di trattamento intensivo rispetto ai pazienti trattati con altri DMT, anche se il tasso di mortalità risulterebbe sovrapponibile.

Alcuni autori, esaminando una coorte francese, hanno confermato quali fattori di rischio per una infezione più severa l'età, l'obesità e la disabilità, senza evidenziare invece un'associazione con specifici DMT. Analoghe conclusioni sono emerse dall'analisi del registro nordamericano (COViMS), ma gli esperti suggeriscono alla fine cautela nell'avviare una terapia depletiva in epoca pandemica, per l'effetto intenso e prolungato sul sistema immunitario, oltreché per il rischio di un tasso ridotto di sieroconversione e sieroprotezione dopo vaccinazione. L'integrità del repertorio linfocitario B non sembra essere quindi un requisito necessario per il superamento dell'infezione. Alcuni autori si sono spinti addirittura a ipotizzare un ruolo protettivo dell'immunosoppressione, avanzando l'ipotesi che la persistenza di cellule B negli organi linfoidi secondari, in associazione con una risposta immunitaria depleta in periferia e con una ridotta produzione di Interleukina-6,

possa avere un ruolo favorevole. Bisogna tenere presente inoltre che la deplezione di cellule B non influenza verosimilmente il danno vascolare e lo stato di ipercoagulabilità, responsabili di gran parte della morbilità e mortalità legata al COVID-19.

Nel nostro paese, i dati preliminari su oltre 200 pazienti con SM, che avevano sviluppato il COVID-19, raccolti attraverso la piattaforma MuSC-19, avevano fornito inizialmente elementi abbastanza rassicuranti sul rischio connesso ai vari trattamenti farmacologici. La casistica più ampia e completa, raccolta dagli stessi ricercatori, riferita a una coorte di oltre 800 pazienti, ha evidenziato che la maggior parte degli individui sviluppa una forma lieve di COVID-19, mentre coloro che assumono terapie immunodepletive risulterebbero a maggior rischio di un'infezione severa.

Il caso qui illustrato è quello di un paziente affetto da SM, in trattamento con ocrelizumab, che ha sviluppato un'infezione severa da COVID-19, tale da richiedere l'ospedalizzazione, pur senza necessità di supporto ventilatorio invasivo. Il paziente presentava inoltre altri fattori di rischio, quali il sovrappeso e il diabete mellito. L'infezione respiratoria, trattata con politerapia, è rapidamente migliorata e ha avuto nel complesso un decorso breve e favorevole.

La SM è una malattia cronica, il cui trattamento ha un effetto sulla risposta immunitaria e può associarsi a una maggiore probabilità di infezione. Il rischio infettivo, soprattutto nel periodo attuale di pandemia COVID-19, deve essere valutato in rapporto alle conseguenze di un trattamento subottimale della SM o addirittura di una inerzia terapeutica, che possono portare all'accumulo irreversibile di disabilità.

Mai come in questo periodo storico è necessario continuare con la raccolta dati e allargare quanto più possibile gli studi epidemiologici, in uno sforzo comune, per definire l'impatto del COVID-19 sulle persone affette da SM, in rapporto ai diversi trattamenti farmacologici, e verificare l'efficacia dei vaccini contro SARS-CoV-2.

Bibliografia

- Filippi M, et al. *Therapeutic recommendations and seasonal influenza vaccine for multiple sclerosis patients in treatment with ocrelizumab: an expert consensus.* *J Neurol* 2021; 20: 1-4.
- Laroni A, et al. *COVID-19 in patients with multiple sclerosis undergoing disease-modifying treatments.* *Mult Scler.* 2020; 1352458520971817.
- Louapre C, et al. *Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis.* *JAMA Neurol* 2020; 77: 1079-1088.
- Luna G, et al. *Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies.* *JAMA Neurol* 2020; 77: 184-191.
- Novi G, et al. *COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role?* *Mult Scler Relat Disord* 2020; 42: 102120.
- Sormani MP, et al. *An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis.* *Lancet Neurology* 2020; 19: 481-482.
- Sormani MP, et al. *Disease-Modifying therapies and Coronavirus Disease 2019 severity in Multiple Sclerosis.* *Ann Neurol* 2021; Jan 21 (online ahead of print).