

Informează-te doar din surse verificate și sigure!

C**VID-19**

**STUDIU CARE A ANALIZAT PATOBIOLOGIA
ANTICORPILOR FOSFOLIPIDICI ÎN MANIFESTAREA
NEUROLOGICĂ A BOLII COVID-19.**

Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

Studiu care a analizat patobiologia anticorpilor fosfolipidici în manifestarea neurologică a bolii COVID-19.

Un studiu publicat în prestigioasa revistă THE LANCET de *Laura A. Benjamin, Ross W. Paterson et al. Antiphospholipid antibodies and neurological manifestations in acute COVID-19: A single-centre cross-sectional study*¹ a încercat să studieze și să analizeze patogenicitatea anticorpilor antifosfolipidici din punct de vedere neurologic la boala COVID-19. O prevalență ridicată de anticorpi antifosfolipidici a fost raportată într-o serie de cazuri la pacienți cu manifestări neurologice și bolnavi de COVID-19. Sindromul respirator sever acut coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ce cauzează boala COVID-19 nu este doar o infecție pulmonară virală cu complicații respiratorii periculoase pentru viață dar și o afecțiune care afectează multiple organe ce este acompaniată de hipercoagulabilitate.² Evenimente tromboembolice la nivel arterial, venos și de micro-circulație au fost raportate frecvent.^{3 4} Deși hipercoagulabilitatea indusă de septicemie este recunoscută ca o complicație a infecțiilor respiratoare severe, majoritatea pacienților cu boala COVID-19 se prezintă cu concentrații normale a factorilor de coagulare, cu un timp normal de protrombină și alte analize de coagulare, precum și cu numere normale de trombocite, fapt care sugerează că boala COVID-19 induce o stare protrombotică unică.⁵

Acest studiu este primul studiu care a încercat să examineze prevalența și modul de manifestare a anticorpilor antifosfolipidici și asociația acestora cu manifestările neurologice ale bolii COVID-19 la pacienții spitalizați și nespitalizați cu boala COVID-19. Au fost examinați 9 anticorpi fosfolipidici diferiți și s-a arătat o prevalență ridicată a acestor anticorpi în rândul pacienților COVID-19 cu complicații neurologice și la pacienții spitalizați cu COVID-19 în comparație cu persoanele bolnave cu boala COVID-19 care nu au fost spitalizate. Trebuie notat faptul că s-a observat un nivel ridicat de anticorpi antifosfatidilserină/protrombină (aPS/PT IgG) în asociație cu manifestarea neurologică a bolii COVID-19, în mod special sub forma de encefalomită diseminată acută (ADEM). Acest tip de anticorpi antifosfolipidici au fost de asemenea asociați cu tromboembolisme venoase și cu afecțiuni respiratorii (cu scăderea necesității de oxigen) în absența inflamației sistemice (CRP). În contrast, anticorpii care au fost observați la grupurile de control a pacienților spitalizați cu boala COVID-19, anticorpii anticardiolipinci (aCL IgA) și IgG au fost asociați cu hipercoagulabilitate (D-dimer elevat), cu afecțiuni respiratorii și renale (creatinină în creștere) și deci exprimă fenomenele de complicații trombo-inflamatorii observate deja în boala COVID-19.^{6 7} Luate împreună, toate aceste rezultate oferă dovada omniprezenței anticorpilor fosfolipidici și ar putea indica spre rolul patologic pe care aceștia îl au în cadrul bolii COVID-19 și în manifestările neurologice ale bolii COVID-19.

Anticorpii antifosfolipidici sunt un grup de anticorpi eterogeni care sunt importanți în patogeniza sindromului antifosfolipidic, țintind diferite proteine plasmatice care leagă fosfolipidele așa precum β_2 GPI și protrombina care leagă așa fosfolipide precum

¹ [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00350-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00350-3/fulltext)

² Zhou F. Yu T. Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062

³ Carsana L. Sonzogni A. Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 1135-1140

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: 844-847

⁵ Levi M. Thachil J. Iba T. Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e438-ee40

⁶ Zhou F. Yu T. Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062

⁷ Connors J.M. Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1559-1561

cardiolipinele.⁸ Asociația între acești anticorpi și infecții, în mod special infecțiile virale este recunoscută.⁹ Deși detectarea anticorpilor fosfolipidici în cazul infecțiilor virale este în mod normal accidentală, unii viruși așa precum hepatita C, generează anticorpi fosfolipidici care sunt asociați cu tromboza.¹⁰ Generarea de anticorpi fosfolipidici în cazul virusului SARS-CoV-2 poate fi explicată prin mimetism molecular și prin formarea neoepitopilor (peptide) a epitopului asemănător fosfolipidelor, prin intermediul proteinei S pe peretele celulei virale, fapt care are induce generarea unor anticorpi antifosfolipidici.¹¹ Anticorpul generat împotriva acestor proteine asemănătoare fosfolipidelor a virusului SARS-CoV-2 ar putea cauza un răspuns imunogen dacă aceste proteine sunt găsite în țesuturile native. În special, generarea anticorpilor antifosfatidilserină/protrombină (aPS/PT IgG) în reacție încrucișată cu proteinele mielinice, în mod specific fosfatidilserina care este găsită în abundență în mielină, ar putea conduce la apariția encefalomielitei diseminate acute (ADEM).^{12 13} Histopatologia unui caz de ADEM a demonstrat patobiologia dependentă de mielină în absența trombozei cerebrale. În contrast, corelația cu scăderea necesității de oxigen și creșterea hipercoagulabilității (D-dimer în creștere) în absența inflamației sistemice (CRP) poate fi în mod probabil atribuită trombozei microvasculare respiratorii.¹⁴ Tomografia computerizată (CT) toracică a cazului ADEM a arătat apariții bilaterale cu aspect de sticlă mată care este caracteristică bolii COVID-19.¹⁵ În plus la acestea, asociația cu tromboembolia venoasă crește posibilitatea unor complicații trombotice co-existente. De notat că riscul ca anticorpul IgG aPS/PT să persiste și să ducă la dezvoltarea sindromului antifosfolipidic rămâne o posibilitate.¹⁶ Sunt necesare studii longitudinale, mai ales pentru evaluarea impactului clinic și pentru a formula o terapie adecvată.

Sindromul antifosfolipidic catastrofic (CAPS) implică desfășurări inflamatorii precum și trombotice și afectează multiple organe în mod simultan.¹⁷ Organele afectate cele mai frecvent sunt rinichii (73%) și plămânii (60%), iar prezența anticorpilor aCL este foarte comună (81%).¹⁸ La pacienții spitalizați cu COVID-19 fără complicații neurologice, s-a observat nu doar o rată mai ridicată de anticorpi aCL (21) dar și o asociație cu afecțiuni la nivelul mai multor organe (respiratorii și renale) și hipercoagulabilitate (D-dimer elevat). Deși acești biomarkeri corelați în mod anormal ar putea indica în mod probabil prezența CAPS în rândul pacienților spitalizați cu boala COVID-19, nu sunt destule dovezi pentru a confirma acest fapt și pentru grupul de pacienți cu complicații neurologice care în mod general au suferit forme sistemice mai puțin severe ale bolii COVID-19.

⁸ Miyakis S. Lockshin M.D. Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306

⁹ Abdel-Wahab N. Talathi S. Lopez-Olivo M.A. Suarez-Almazor M.E Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2018; 27: 572-583

¹⁰ Abdel-Wahab N. Talathi S. Lopez-Olivo M.A. Suarez-Almazor M.E Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2018; 27: 572-583

¹¹ Gharavi A.E. Pierangeli S.S. Origin of antiphospholipid antibodies: induction of aPL by viral peptides. *Lupus.* 1998; 7: S52-S54

¹² D'Angelo C. Franch O. Fernandez-Paredes L. et al. Antiphospholipid antibodies overlapping in isolated neurological syndrome and multiple sclerosis: neurobiological insights and diagnostic challenges. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 107

¹³ Blewett M.M. Lipid autoreactivity in multiple sclerosis. *Med Hypotheses.* 2010; 74: 433-442

¹⁴ Ciceri F. Beretta L. Scandroglio A.M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22: 95-97

¹⁵ Ciceri F. Beretta L. Scandroglio A.M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22: 95-97

¹⁶ D'Angelo C. Franch O. Fernandez-Paredes L. et al. Antiphospholipid antibodies overlapping in isolated neurological syndrome and multiple sclerosis: neurobiological insights and diagnostic challenges. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 107

¹⁷ Cervera R. Rodriguez-Pinto I. Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018; 92: 1-11

¹⁸ Tung M.L. Tan B. Cherian R. Chandra B. Anti-phospholipid syndrome and COVID-19 thrombosis: connecting the dots. *Rheumatol Adv Pract.* 2021; 5: 081

Praguri de titru moderat-ridicate pentru anticorpi antifosfolipidici au fost similare în grupurile de pacienți COVID-19 cu complicații neurologice (36,6% și respectiv 20%) și în grupurile de pacienți spitalizați cu boala COVID-19 (53% și respectiv 19,1%) în comparație cu grupul de pacienți bolnavi cu COVID-19 care nu au fost spitalizați, doar 24,1% dintre aceștia au avut titre moderate. În plus la acestea grupul cu complicații neurologice de la boala COVID-19 au avut titre similare de anticorpi cu grupul de pacienți spitalizați cu boala COVID-19 de IgA și IgG pentru *aB₂GPI*, IgM pentru aCL și IgG pentru *aB₂GPI – D1*. IgM pentru aCL este de remarcat, dată fiind prevalența ridicată a pragurilor de titru moderat-ridicate pentru acesta. În plus la acestea, corelația cu hipercoagulabilitatea și bolile respiratorii presupune un potențial patogen. De notat, fapt care este consistent și cu ale rapoarte, nu s-a observat o asociație între IgM aCL și tromboza vaselor mari în venele pulmonare, venele profunde și arterele cerebrale.¹⁹

Identificarea unui titru foarte ridicat de IgG *aD1β₂GPI* (>1000 unități/ml) este importantă. *β₂GPI* este o proteină plasmatică extrem de importantă în menținerea hemostazei, anticorpi patogenici împotriva acestei proteine pot duce la o stare protrombotică.²⁰ În plus la aceasta, toate domeniile *β₂GPI* sunt țintite de anticorpii antifosfolipidici, dar anticorpii cel mai semnificativi clinic țin de domeniul I.²¹ Prezentarea întârziată, în cazul studiului curent, este consistentă cu descrierea recentă a prezentării bifazice a encefalopatiei, cu faza întârziată (aproximativ 20 zile) fiind raportată ca cea mai severă.²² Mecanismele exacte nu sunt clare și ar putea fi mediate imun. Însă, corelația concurentă negativă cu *aD1β₂GPI* și scăderea necesității de oxigen, crește posibilitatea unei tromboze microvasculare în sistemul respirator care ar putea să aibă loc și în creier.²³

În concluzie, studiul curent furnizează o primă observație în patobiologia anticorpilor fosfolipidici în manifestarea neurologică a bolii COVID-19. A fost identificată o prevalență ridicată a anticorpilor fosfolipidici în ambele grupuri spitalizate și s-a observat că IgG aPS/PT ar putea fi un factor importat în manifestarea a ADEM, mediată de niște mecanisme non-trombotice în creier și în mod probabil este asociată cu complicații trombotice sistemice. În contrast, IgG și IgA aCL ar putea avea un rol patologic în cazul pacienților spitalizați cu boala COVID-19 fără complicații neurologice. Studiul persistenței și potențialului impact clinic longitudinal al anticorpilor antifosfolipidici este necesară pentru a formula o terapie adecvată.

¹⁹ Zuo Y, Estes S.K, Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalised with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020; 12

²⁰ Levine J.S, Branch D.W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346: 752-763

²¹ Pericleous C, Ruiz-Limon P, Romay-Penabad Z. et al. Proof-of-concept study demonstrating the pathogenicity of affinity-purified IgG antibodies directed to domain I of beta2-glycoprotein I in a mouse model of anti-phospholipid antibody-induced thrombosis. *Rheumatology*. 2015; 54: 722-72

²² Ross Russell A, Hardwick M, Jeyantham A. et al. Spectrum, risk factors, and outcomes of neurological and psychiatric complications of COVID-19: a UK-wide cross-sectional surveillance study. *Brain Communications*. 2021; (doi:10.1093/braincomms/fcab168. in press)

²³ Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A.M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020; 22: 95-97

