Carissimi vi scrivo dal Papa Giovanni XXIII

Vorrei provare a sintetizzare alcune che mi sembrano linee patogenetiche ragionevoli dopo innumerevoli casi clinici e decessi visti nel nostro Ospedale, dal triste primato.

Dopo i primi devastanti quindici giorni di epidemia e di insuccessi terapeutici malgrado sforzi enormi, mi sono chiesto, e ho chiesto ai Colleghi direttamente e a vario livello coinvolti nelle cure dei COVID, come andasse e perchè mai così tanti decessi...

In quei giorni giungeva anche la segnalazione del Prof. Gattinoni che, forse, la ventilazione classica dell' ARDS ad alte pressioni e la stessa prono-supinazione in molti casi risultavano inutili quando non dannose e dell' utilità di rivedere criticamente tale atteggiamento, sposando una ventilazione il più "gentile" possibile per non aggiungere danno iatrogeno ad una malattia di per sè devastante... Quella che si palesava non sembrava un' ARDS classica.

Per formazione personale, ed una certa innata ritrosia al moltiplicarsi infinito e talora senza senso della Medicina dei trial..., mi sono chiesto, e ho cominciato insistentemente a chiedere ai Colleghi, perchè e come mai non vi fossero ancora SISTEMATICI studi autoptici che ci aiutassero almeno a descrivere la patologia nelle sue tappe progressive (verso il decesso)... Risposte incerte, titubanti, "non possibile-pericoloso eseguire le autopsie....." Dai pochi articoli presenti in letteratura si evinceva però qualcosa che faceva sposare sia i timori del Prof. Gattinoni che i tanti insuccessi di supporti ventilatori prolungati con CPAP ad alte PEEP, sino alle ventilazioni meccaniche spesso sempre più aggressive che esitavano però, talora, in disastrosi barotraumi..... Contemporaneamente, un numero crescente anche di morti "improvvisi" e sempre di più pazienti in arrivo esausti da 15-20 giorni di malattia grave domiciliare e con decorso poi intraospedaliero catastrofico si accumulava nel nostro malcapitato nosocomio.....

Dai pochi dati anatomo-patologici già descritti si potevano evincere alcuni particolari che ben spiegavano perchè si faceva così fatica a ventilare polmoni apparentemente interessati da polmonite in fase di ARDS (più che l' ARDS classica): si repertava, insieme ad un danno alveolare diffuso con membrane ialine, anche importante proliferazione ed esfoliazione di pneumociti di II tipo, presenza di infiltrato infiammatorio per lo più di tipo monocito-macrofagico e importanti precoci fenomeni di fibrosi indotti almeno da due linee: trasformazione in senso fibroso dei pneumociti e induzione fibroblastica dai monociti-macrofagi; dall' altro lato presenza di fenomeni di micro-angiopatia trombotica (o trombotico-emorragica).... La presenza di linfociti era er lo più scarsa o comunque poco rappresentata. Dunque "innate immunity" immunità primaia e non/poca "secondary immunity", specifica.

Finalmente a Bergamo si è iniziato a fare riscontri autoptici mentre contemporaneamente la casistica di morti anche improvvisi si è, purtroppo, arricchita, per TEP massive, emorragie gastroenteriche, miocarditi acute.....

Raccogliendo alcune idee vorrei provare a sintetizzare in questo modo:

Il virus entra nel nostro corpo con una certa affinità per il tessuto alveolare ma anche per quello endoteliale vascolare, ampiamente rappresentato anch'esso a livello polmonare ma, ovviamente può (e lo sappiamo per certo) attecchire in ogni organo e tessuto. La fase viremica iniziale può decorrere in forma varia dalla totale asintomaticità alla pauci- o media sintomaticità e aver una durata variabile: in genere febbre non elevatissima (<38,5°C), cefalea, dolori diffusi, rinite, congiuntivite, poca tosse, poca diarrea o vomito, anosmia.... A questo punto sopravviene la risposta infiammatoria; se i NK e la prima risposta non è sufficiente a risolvere l' infezione può ripresentarsi una sorta di seconda ondata di sintomi ben più aggressiva dei precedenti o, chiaramente, accavallarsi alla precedente: febbre alta, poco responsiva al paracetamolo, tosse insistente, (eventuali sintomi gastroenterici importanti...). Questa fase è una c.d. "iper-infiammazione" caratterizzata da importante elevazione degli indici di flogosi con imponente liberazione di citochine, elevati tassi di D-Dimero, ecc.... Potremmo collocare a questo livello l' invasione e l' attivazione macrofagica che genera, da un lato, la distruzione di tessuto funzionale polmonare, dall' altro processi estremamente attivi di "riparazione"-proliferazione che sono fibrosi progressiva e da un altro versante, quello endoteliale(-vascolare), la progressione di micro-angiopatia obliterante verso una forma di tromboangioite proliferativa con promozione di trombosi delle arteriole e poi dei gradi vasi stessi. Il fenomeno è, a questo punto, (e può anche esserlo sin dall' inizio ma più raramente) sistemico sì che possono manifestarsi fenomeni trombotici estesi venosi e arteriosi, concomitantemente a modificazioni anche nel profilo coagulativo e piastrinico spontanei, se non ostacolati in qualche modo da azione diretta di farmaci o provvedimenti.

In definitiva quello che spesso radiologicamente (TC) indichiamo come polmonite interstiziale diffusa è già ampiamente tessuto rimodellato, funzionalmente inerte, spesso non vascolarizzato per presenza di multipli fenomeni tromboembolici pregressi, quindi esito....

Dicevo una sintesi quindi, su questa falsariga, procederei ora a provare a sintetizzare una proposta terapeutica relativamente semplice su questa descrizione patogenetica.

Nella prima fase, se riconosciuta, antivirali, forse quasi esclusivamente Idrossiclorochina, facilmente reperibile e con pochi/nulla effetti collaterali, ma soprattutto idratazione, vitamina C, (riposo, alimentazione,...); gli altri proposti sono farmaci più complessi, molti effetti collaterali, forse un po' diudenti nei risultati....

Sul viraggio, chiamiamolo iper-infiammatorio, caratterizzato facilmente da sintomi importanti tra cui quasi inevitabilmente febbre alta e tosse, inizio doppio antibiotico (beta-lattamico e azitromicina), protezione gastrica massimale, steroide (es. prednisone 0,5-1,5mg/kg per pochi giorni e poi valutazione risposta clinico-strumentale ed eventuale down-grading), se possibile preceduti da es. ematici (emocromo con formula, funzione renale epatica glicemia PCR D-Dimero, coagulazione completa, elettroliti, eventuali PCT e proteine) ed Rx torace (spesso negativa nei casi all' inizio ma se positiva comunque importante); sulla base anche del rischio generale dei singoli pazienti stabilire una terapia con Eparine LMW profilattica (50 UI/kg x2) o scoagulante (100 UI/kg x2), che hanno poprietà anti-infiammatorie (le usiamo nella protein-losing enteropathy di ignota causa, ad es.....)

Abbiamo osservato, come Hub delle urgenze cardiovascolari lombarde (STEMI- non STEMI), numerose trombosi coronariche in assenza di aterosclerosi significativa, più dell' atteso, come anche numerose associate trombosi arteriose periferiche, oltre che TVP e TEP ma, se pure in misura minore, eventi emorragici solo, forse, apparentemente slegati dalla malattia... In realtà l' emorragia è facilmente manifestazione dell' attività talora macrofagica diretta delle mucose dopo il danno endoteliale, in una fase relativamente precoce (e si è vista morte improvvisa subito dopo ricovero per febbre prolungata di una giovane donna di 43 aa. per sanguinamento gastro-duodenale) oppure può essere manifestazione tardiva da processo vascolare trombo-emorragico più complesso, come abbiamo visto in un caso di aneurisma sanguinante di a. pancreatico-duodenale collaterale di stenosi da legamento arcuato del tripode celiaco, alla fine di una lunga polmonite da COVID decorsa prevalentemente a casa (risoltasi fortunatamente con successo mediante embolizzazione in urgenza perchè il paziente, un carissimo e bravissimo Collega Anestesista-Rianimatore uno dei migliori del nostro Ospedale, era tornato in Ospedale per un dolore addomnale intrattabile).

Una sola ultima considerazione, ma per una questione che sento personalmente estremamente importante: penso che molto di quanto esposto sia potenzialmente fruibile nel paziente domiciliare, con pochi strumenti e soprattutto con l'affinamento dell' interrogazione clinica; questo potrebbe consentire di ridurre drasticamente l' arrivo di pazienti in Ospedale e soprattutto l' arrivo alla fine di una malattia decorsa sostanzialmente a domicilio e ormai spesso priva di chance reali di guarigione.

Sulla guarigione, purtroppo, temo che, per adesso, assisteremo a diversi "esiti"; la speranza è che un' aggressione precoce possa attutire e in alcuni casi, magari, garantire una vera "restitutio ad integrum".

Direi del tutto ospedalieri l' uso di sterodi ad alte dosi, anticorpi monoclonali (a BG IL-6 e Complemento) come anche eventuale occasionale aggiunta di IgG che, però, non trovano uno spazio di prima linea in quanto per lo più agenti su una linea umorale (pur non esclusiva) e quindi, magari, spesso successiva a quella della "innate immunity" di cui sopra e che la fa decisamente da padrona.

Penso e spero di poter sollevare molti argomenti a partire da questo racconto in cui ho voluto condividere col numero maggiore possibile di voi un'esperienza unica e per ora teremenda che Bergamo ha dovuto affrontare e in cui forse, per la prima volta, ho sentito che il Medico (inteso come operatore sanitario allargato, quindi insieme a. infermieri e altri), poteva avere un senso molto ampio....più di quanto, da tempo, non pensassi più... Nella speranza che chi tra voi lavora da vero esperto anche in singoli pezzi di questo mosaico possa poi sviluppare e fare ampliare le consocenze che dovrebbero consentire di prepararsi meglio o continuare meglio questa dura battaglia medica ma anche intellettuale, vi saluto con affetto e auguro buon gran lavoro!