

Patogenia și tratamentul „Furturii de citokine” la pacienții cu COVID-19

(The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-1)/ In Journal of Infection, 80, p607-613 / available online 10 April 2020

Qing Ye, Bili Wang, Jianhua Mao, etc.

Rezumat

Termenul "furtuna de citokine" se folosește în cazul eliberării excesive de citokine ca răspuns la infecție și alți stimuli. Patogenic are loc pierderea controlului de reglare a producției de citokine pro-inflamatorii, local și sistemic. Boala evoluează rapid, mortalitatea este ridicată.

La unii pacienți cu COVID-19 agravarea severă a bolii s-a asociat cu eliberarea excesivă de citokine. Majoritatea pacienților critici și decedați nu au dezvoltat manifestări clinice severe în stadiile incipiente, deteriorându-se brusc în etapele ulterioare ale bolii. Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) și insuficiența multiplă de organ (MODS) au apărut rapid, provocând deces. Furtuna de citokine este o cauză majoră de ARDS și MODS. Suprimarea furtunii poate salva viața.

HCoV (coronavirusurile umane) sunt virusuri sferice, genomul viral este învelit de nucleocapsidă și conține ARN simplu catenar de polaritate pozitivă. Genomul are talia 26K-32K baze, distribuite în cadre de citire: Orf 1 codifică 16 proteine nonstructurale, Orf 2 codifică 4 proteine structurale: S(spike), E(proteina anvelopei), M(matix) și N(nucleocapsida). HCoV se clasifică în HCoV ușor patogene și HCoV foarte patogene: SARS-CoV, MERS-CoV și SARS-CoV-2. HCoV extrem de patogene infectează tractul respirator inferior, provoacă pneumonie severă, leziuni pulmonare acute fatale(ALI) și ARDS.

Mecanismele furtunii de citokine în infecția cu HCOV patogene IFN-I este molecula cheie cu rol antiviral în stadiile incipiente ale infecției virale. Eliberarea întârziată a IFN în stadiile incipiente ale infecției cu SARS-CoV și MERS-CoV împiedică răspunsul antiviral al organismului. Ulterior, citokinele și chemokinele crescute rapid atrag celulele inflamatorii, producând infiltrarea excesivă a țesutului pulmonar și leziuni pulmonare. Modelele animale elucidează rolul citokinelor și chemokinelor în medierea imunopatologiei pulmonare în infecția cu HCoV. La șoarecii BALB/c infectați cu SARS-CoV, severitatea bolii la șoarecii bătrâni este în legătură cu un răspuns precoce disproportionat de puternic la

semnalele genetice inflamatorii raspunzatoare de ARDS. Replicarea rapidă a SARS-CoV la șoarecii BALB/c induce eliberarea tardiva a IFN- α/β , care este însoțită de un influx important de macrofage mononucleare. Acestea sunt activate, produc chemoatractanti monocitari (CCL2, CCL7, CCL12) și acumularea de macrofage mononucleare, care produc niveluri ridicate de citokine proinflamatorii (TNF, IL-6, IL-1 β), crescând severitatea bolii. O altă consecință a replicării virale rapide și a răspunsului viguros de citokine/chemokine proinflamatorii este inducerea apoptozei celulelor epiteliale și endoteliale pulmonare. IFN- $\alpha\beta$ și IFN- γ induc infiltratul celulelor inflamatorii și apoptoza celulelor căilor respiratorii și celulelor epiteliale alveolare. Apoptoza perturbă barierele pulmonare microvasculare și barierele celulare epiteliale alveolare provocand edem alveolar și hipoxie. Citokinile proinflamatorii (IL-6, IL-8, IL-1 β , CSF2) și chemokinele (CCL2, CCL-5, IP-10, CCL3) produc ARDS. După infecția cu SARS-CoV, titrurile ridicate ale virusului și dereglarea răspunsului la citokine/chemokine provoacă furtuna de citokine, responsabilă de modificările imunopatologice pulmonare.

Relația dintre nivelurile de citokine și evoluția bolii: Pacienții cu COVID-19 au niveluri ridicate de IL-1B, IFN- γ , IP-10, MCP-1. Aceste citokine inflamatorii activează răspunsul celulei T-helper tip 1 (Th1), cu rol cheie în activarea imunității specifice. Spre deosebire de pacienții cu SARS, pacienții cu COVID-19 au și niveluri crescute de citokine secretate de celule Th2 (IL-4 și IL-10), care inhibă răspunsul inflamator. La pacienții cu COVID-19 nivelurile serice de IL-2R și IL-6 se corelează pozitiv cu severitatea bolii(pacienții cu afecțiuni critice > pacienții cu afecțiuni grave > pacienții obișnuiți). Nivelurile serice ale citokinelor sunt semnificativ crescute la pacienții cu ARDS, iar gradul de creștere este corelat pozitiv cu rata mortalității. Furtuna de citokine este responsabilă și de dezvoltarea insuficienței multiorganice extrapulmonare și deces.

Strategii terapeutice posibile pentru furtuna inflamatorie de citokine: Reducerea încărcăturii virale în stadiile incipiente și controlul răspunsurilor inflamatorii prin imunomodulatori ameliorează prognosticul infecției cu HCoV.

IFN- λ activează celulele epiteliale și reduce activitatea proinflamatorie a IFN- $\alpha\beta$, inhibă recrutarea neutrofilelor la locul inflamatiei. IFN- λ prin activarea genelor antivirale din celulele epiteliale produce efecte antivirale fără a suprastimula sistemul imunitar uman. IFN- λ administrat precoce reduce încărcătura virală, dar nu scade rata mortalității.

Corticoterapia: la pacienții gravi cu COVID-19, sunt importante momentul administrării și doza. Administrarea precoce inhibă inițierea mecanismului de apărare imună crescând încărcătura virală. Administrarea în stadiul incipient al furtunii de citokine inhiba inflamația, previne apariția ARDS. Se administrează pe termen scurt (3-5 zile), metil-prednisolonul 1-2 mg/kg/zi.

Terapia cu imunoglobulină intravenoasă (IVIG) are efecte de substituție imuna și imunomodulare. Valoarea practică necesită confirmare în studiile viitoare.

Antagoniști ai familiei IL-1: Anakinra fiind un antagonist al IL-1 β , ar putea fi eficientă în tratamentul furtunii de citokine. La pacienții cu sepsis sever Anakinra a îmbunătățit rata de supraviețuire. Nu a fost folosită încă în tratamentul COVID-19.

Antagoniști ai IL-6: Tocilizumab este un antagonist al IL-6. Este eficient în tratarea pacienților gravi cu niveluri crescute de IL-6 și leziuni pulmonare bilaterale extinse. Doza este 4-8 mg/kg, se poate repeta după 12 ore.

Blocanți ai factorilor de necroză tumorală/ TNF: fiind factori cheie în declanșarea furtunii de citokine, TNF pot fi ținte în controlul furtunii. Prin neutralizarea activității TNF se câștigă protecție împotriva SARS-CoV. **Inhibitori ai IFN- $\alpha\beta$:** IFN- $\alpha\beta$ reduce replicarea virală, dar exacerbează bolile prin intensificarea recrutării și funcției macrofagelor mononucleare. Deci blocanții/antagoniștii receptorilor IFN- $\alpha\beta$ trebuie administrați în etapele tardive ale bolii severe pentru a preveni răspunsurile inflamatorii excesive.

Clorochina inhibă producția de TNF și IL-6. În China dozele la adulții cu pneumonie SARS-CoV2: pentru greutatea >50 kg, 500 mg X2/zi timp 7 zile. Pentru greutate < 50 kg, 500 mg X 2/zi X 2 zile, apoi 500 mg/zi X 5 zile.

Ulinastatin reduce nivelurile de factori proinflamatori (TNF- α , IL-6, IFN- γ) și crește nivelul factorului antiinflamator IL-10. Menținând echilibrul dintre răspunsurile proinflamatorii și antiinflamatorii la om, întrerupe furtuna de citokine. **Efectul inhibitor al fosfolipidelor oxidate (OxPL)** OxPL crește producția de citokine în macrofagele pulmonare (prin receptorul TLR4). Eritoran este antagonist al TLR4, scade producția de OxPL. HCoV produce creșterea OxPL în țesuturile pulmonare iar Eritoranul poate atenua răspunsurile inflamatorii induse de HCoV. **Terapia cu agonisti ai receptorului de sfingozin-1-fosfat 1/S1P1:** agonistii -S1P1 inhibă citokinele/chemokinele proinflamatorii. Siponimod este un medicament care modulează receptorul S1P folosit în tratarea sclerozei multiple. Studiile viitoare vor stabili eficacitatea siponimodului în furtuna de citokine. **T**

Terapia cu celule stem: celulele stem mezenchimale (MSC) inhibă secreția de citokine pro-inflamatorii (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12, IFN- γ) reducând furtuna de citokine.

Tratamente de purificare a sângelui: plasmafereza elimina factorii inflamatori și blochează „furtuna de citokine”. Se folosește la pacienții severi și critici în stadiile incipiente și medii ale bolii. Tehnologia ficatului artificial, terapia de substituție renală sunt alte opțiuni.

Inhibitori ai recrutării macrofagelor mononucleare: agoniștii receptorilor TLR7 stimulează macrofagele mononucleare să producă un răspuns inflamator puternic; antagoniștii TLR7 atenuează furtuna.

Controlul precoce al furtunii de citokine folosind imunomodulatori, antagoniști ai citokinelor și reducerea infiltratului inflamator pulmonar, scad mortalitatea pacienților severi cu COVID -19.