

Introduzione

Le reazioni alle vaccinazioni anti-COVID-19 variano per tipo, gravità e durata. Tra i primi eventi avversi gravi rilevati figurano disturbi della coagulazione con trombosi venosa, soprattutto nel caso di vaccinazioni a base di adenovirus.

Inoltre, sta diventando evidente che le vaccinazioni possono essere seguite anche da una condizione patologica subacuta o cronica, la cosiddetta Sindrome Lunga da vaccinazione lunga post-COVID (LPCVS) che comprende affaticamento generale, dolori muscolari e osteoarticolari, dispnea, intorpidimento delle estremità, tachicardia ortostatica, ipertensione, dispnea, insonnia, ansia, vertigini, disturbi neurologici e neuropsichiatrici [1]. Molti segni e sintomi sono simili a quelli della "sindrome post-acuta da COVID-19" (PACS) riportati nel 10-20% dei pazienti [2], suggerendo una patogenesi almeno parzialmente comune [3]. Queste malattie spesso colpiscono il sistema cardiovascolare e neurologico, possono compromettere la qualità della vita dei pazienti e sono difficili da trattare.

Nella COVID-19, come in molte malattie infettive, si sospettano complicanze autoimmuni e soprattutto si associano a sindromi di lunga durata e alla gravità della COVID-19 [4-6]. Anche i meccanismi autoimmuni sono stati implicati nelle conseguenze avverse della vaccinazione [7-9]. Lo scopo di questo studio è presentare il caso di un paziente che soffriva prima di sindrome trombotica acuta, pochi giorni dopo la prima dose di vaccino, poi di LPCVS, in cui abbiamo riscontrato una variazione significativa negli anticorpi contro i recettori del sistema nervoso autonomo sistema, ed in entrambi i casi sono andati in remissione dopo il trattamento con plasmateresi.

Presentazione del Caso – vedi testo della ricerca originale in Inglese

Discussione

La vaccinazione contro SARS-CoV-2 può causare effetti collaterali sia a lungo che a breve termine, comprese malattie note o sintomi non specifici con risultati clinici e strumentali normali o leggermente anormali [3]. Il verificarsi di rari eventi tromboembolici dopo la vaccinazione contro il COVID-19 è ben noto, sebbene i fattori di rischio individuali non siano chiari. Poiché la trombosi è un processo multifattoriale, è probabilmente dovuta all'interazione di disturbi immunologici e della coagulazione con fattori di rischio genetici.

Nel nostro caso l'evento avverso dopo la vaccinazione si è manifestato con sindromi trombotiche gravi, trombocitopenia ed emorragie, ma non essendo presenti anticorpi anti-fattore piastrinico 4 non può essere considerato un classico caso di VITT. Tuttavia, nel COVID-19 possono verificarsi reazioni infiammatorie sistemiche e coagulopatie e reazioni vaccinali dovute a molti altri meccanismi, inclusa l'inibizione dell'attività ACE2, che è legata alla proteina spike, da parte di anticorpi anti-S [8, 10].

Un altro fattore da considerare è l'omozigosi per il gene della metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), che caratterizza geneticamente il paziente. Una meta-analisi di otto studi osservazionali e trasversali ha mostrato una possibile associazione tra varianti del gene MTHFR e gravità del COVID-19, eventi tromboembolici ed eventi avversi dopo la vaccinazione [11]. Tuttavia, la mancanza di dati affidabili ha impedito di trarre conclusioni definitive. Il nostro caso tende a

confermare questa possibile associazione e suggerisce la necessità di indagare sistematicamente le varianti del gene MTHFR in soggetti con eventi avversi a seguito della vaccinazione.

Il caso qui presentato è esemplare per diverse ragioni. Infatti, l'esperienza maturata con la plasmateresi ha consentito un netto miglioramento clinico nella prima fase acuta, quando era preponderante il problema della trombosi venosa e della coagulazione. Successivamente, la stessa procedura è stata utilizzata per i disturbi PACVS, e la risposta clinica positiva suggerisce che la "pulizia" di alcune anomalie autoanticorpali possa aver svolto un ruolo benefico.

4 di 6

Il mimetismo molecolare, la produzione di alcuni autoanticorpi e il ruolo di alcuni adiuvanti dei vaccini sembrano contribuire in modo significativo ai fenomeni autoimmuni [8, 9, 12]. Il nostro caso si adatta perfettamente a questo problema, come confermato dall'analisi degli autoanticorpi prima e dopo la plasmateresi. La sequenza temporale tra l'eliminazione degli anticorpi con funzioni regolatrici sui recettori neuroendocrini di tipo GPCR e il rapido miglioramento clinico suggerisce fortemente che i primi abbiano avuto un ruolo terapeutico nell'eliminazione dei sintomi della disautonomia.

In termini di singoli anticorpi che sono risultati alterati prima e ridotti dopo la plasmateresi, i recettori accoppiati alle proteine G (GPCR) sono cruciali per i processi di risposta agli stimoli ambientali, come gusto e olfatto, emostasi e circolazione sanguigna. Regolano anche l'umore e il comportamento, nonché la frequenza cardiaca e il ritmo [13, 14]. Contrariamente alla comprensione generale della natura degli anticorpi, questi autoanticorpi attivanti hanno proprietà agoniste. L'identificazione di singoli autoanticorpi contro specifici recettori GPCR è impegnativa dal punto di vista di laboratorio perché non è una procedura standard, ma potrebbe essere fondamentale per comprendere l'eziologia dei sintomi.

Nel nostro caso abbiamo riscontrato anche un eccesso di anticorpi contro l'ETAR, il recettore dell'endotelina. È stato segnalato che questo tipo di autoanticorpi è aumentato nella sclerosi sistemica e associato ad aspetti caratteristici della malattia, comprese complicanze vascolari, infiammatorie e renali [15].

Molto interessante è anche il fatto che gli anticorpi contro i recettori beta2 e colinergici M3 e M4 sono significativamente elevati nei pazienti con sindrome da stanchezza cronica (CFS) rispetto ai controlli [16]. Gli anticorpi che riconoscono i recettori adrenergici e colinergici possono essere considerati probabilmente responsabili di alcune alterazioni presentate dal paziente, ovvero sintomi di disautonomia e POTS. Questa ipotesi è supportata dal fatto che la maggior parte dei pazienti con POTS possedeva autoanticorpi che attivavano i recettori ADRA1, ADRB1 e ADRB2 [17]. Infine, gli anticorpi anti-CXCR3 e i loro corrispondenti recettori sono associati al rischio cardiovascolare [18].

Curiosamente, ci sono due autoanticorpi che erano presenti in eccesso sia prima che dopo la plasmateresi, vale a dire ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina 2, noto anche come recettore della subunità 1 della proteina spike) e MAS1 (recettore dell'angiotensina 1-7).

L'aumento degli anticorpi anti-ACE2 nel COVID-19 è stato attribuito a un fenomeno anti-idiotipico verso gli anticorpi anti-proteina S generati dalla risposta immunitaria al virus o al vaccino (rivisto in

[8]) ed è stato implicato nell'infezione da Guillain- Malattia di Barré a seguito della vaccinazione anti-COVID-19 [19].

Gli anticorpi anti-MAS1 potrebbero essere coinvolti nella patogenesi di uno squilibrio del sistema renina-angiotensina se avessero un effetto inibitorio, perché normalmente il recettore sul recettore Ang-(1-7) induce vasodilatazione e attenua la vasocostrizione indotta da Ang II [20].

Il fatto che questi due autoanticorpi non siano diminuiti ma aumentati con la plasmateresi potrebbe significare che la loro produzione fosse molto attiva e recente, tanto che anche una diminuzione temporanea dovuta al processo di "pulizia" del plasma è stata seguita da un nuovo aumento dovuto al virus COVID-19 malattia (vedi descrizione del caso). D'altra parte, il fatto che i sintomi della disautonomia siano scomparsi e non siano mai ritornati, nonostante l'aumento di ACE2-ab e MAS1-ab, suggerisce che i sintomi di LPCVS non erano correlati alla presenza inquietante di questi autoanticorpi.

Conclusioni

LPCVS è un'entità parzialmente compresa. Tuttavia, in questo caso una patogenesi autoimmune è suggerita dal rilevamento di diversi tipi di autoanticorpi e dal miglioramento del quadro clinico dopo la terapia plasmateresi. Soprattutto se confermata da ulteriori casi e serie di casi, l'identificazione degli anticorpi contro i recettori GPCR coinvolti potrebbe essere molto importante per indirizzare la ricerca di terapie mirate. Pertanto, la plasmateresi può essere considerata un trattamento aggiuntivo per questa entità, in particolare in presenza di gravi sintomi di disautonomia e in assenza di altre controindicazioni.