

[Diagnosis and treatment of COVID-19: acute kidney injury cannot be ignored].

[Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher]

Yang XH¹, Sun RH¹, Chen DC².

¹*Department of Critical Care Medicine, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China.*

²*Department of Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China.*

Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2020 Mar 8;100(0):E017. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200229-00520.
[Epub ahead of print]

Traduzione dei principali contenuti.

COVID-19 è una polmonite causata da una infezione da un nuovo coronavirus, SARS-CoV-2, che è altamente infettiva e patogena, e ad oggi, i casi confermati in Cina sono oltre 80.000. La letteratura recente attesta che la percentuale di pazienti con manifestazioni cliniche severe è del 13,8% e quelli definiti come critici sono il 4,7%, con un tasso complessivo di mortalità del 2,3%. Sempre secondo i dati cinesi, si ha una densità di morbilità di 0,015/10 persone-giorni, ovvero un rischio di morte di 0,015 per paziente osservato su 10 giorni, che però arriva al 49% nei pazienti critici, ovvero una densità di morbilità di 0,325/10 persone-giorni. Pertanto, per vincere la battaglia contro COVID-19, la chiave è il trattamento efficace dei pazienti gravi e critici.

I. Impatto di COVID-19 sul rene

È noto che il polmone è l'organo bersaglio più importante del SARS-CoV-2, con un'incidenza della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) nei pazienti COVID-19 tra il 17% e il 29% [1,2].

I reni sono tra gli organi extrapolmonari più spesso coinvolti nella malattia da SARS-CoV-2, soprattutto in pazienti gravemente malati che sono più suscettibili ad andare incontro a deterioramento della funzione renale. Dati da pazienti infettati nell'epidemia da coronavirus verificatasi in Medio Oriente tra il 2012 e il 2015 (Middle East respiratory syndrome coronavirus infection, Mers CoV) hanno mostrato come il danno renale indotto dal coronavirus è principalmente causato da un danno tubulare glomerulare, che si manifesta clinicamente con elevati livelli ematici di creatinina e azoto ureico, VGF ridotta ed anomalie all'esame urine [3].

Uno studio recente ha effettuato un'analisi comparativa dei parametri renali su 193 pazienti COVID-19 (128 non gravi e 65 gravi, di cui 32 deceduti) provenienti da ospedali della provincia di Hubei vs un gruppo di controllo costituito da 28 affetti da polmonite per altre cause (15 virali, 13 da

micoplasma). I risultati hanno evidenziato un'elevata frequenza di compromissione della funzione renale già presente al momento del ricovero nei pazienti COVID-19, con proteinuria nel 59% dei casi, ematuria nel 44%, aumento dei livelli ematici di azoto ureico nel 14% e della creatinina sierica nel 10%. All'analisi univariata con regressione Cox, proteinuria, ematuria ed elevati livelli nel sangue di azoto ureico, creatinina, acido urico e D-dimeri erano significativamente associati alla mortalità nei positivi a SARS-CoV-2. Inoltre, nei pazienti COVID-19 che avevano sviluppato AKI si è osservato un rischio di mortalità incrementato di circa 5,3 volte. Indagini radiografiche effettuate su una parte dei pazienti COVID-19 hanno evidenziato infiammazione e edema del parenchima renale in 106 su un totale di 110 (96.3%) sottoposti a TAC [4].

Negli studi clinici pubblicati fino ad oggi si riscontra una certa variabilità in termini di incidenza di AKI nei pazienti affetti da COVID-19, che oscilla tra lo 0,1% e il 29%.

Guan et al. del team di Zhong Nanshan hanno riportato i dati di 1099 pazienti COVID-19 provenienti da 552 ospedali della Repubblica Popolare Cinese, di cui 926 casi erano lievi, 173 erano gravi. In questa popolazione, il 4,3% dei pazienti gravi aveva creatinina >1,5 mg/dL (133 µmol/L) con un'incidenza di AKI del 2,9%, mentre l'1% dei pazienti con sintomi lievi aveva creatinina >1,5 mg/dL con un'incidenza AKI di dello 0,1% [5].

In studio su 710 casi di pazienti COVID-19 presso l'ospedale di Tongji, affiliato al Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, sono stati osservati proteinuria ed ematuria nel 44% dei pazienti, elevati livelli di creatinina nel 15,5% e di azoto ureico nel 14,1%. Il 3,2% dei pazienti rientrava nei criteri di diagnosi di AKI secondo le ultime linee guida KDIGO, e tale complicanza rappresentava un fattore di rischio indipendente di mortalità, insieme ad elevati livelli di creatinina e azoto ureico, con un incremento del rischio di morte nosocomiale di 3,61, 2,51 e 2,21 volte, rispettivamente [6].

Altri lavori sempre su popolazioni cinesi sono in linea con questo trend, ed i messaggi principali che emergono da tali studi confermano come l'AKI rappresenti una complicanza da non sottovalutare nella pratica clinica di COVID-19 [7, 8]:

- 1) Valori più elevati di proteinuria ed ematuria si associano ad un maggior rischio di morte in ospedale.
- 2) Il danno renale non è raro nei pazienti con COVID-19, specialmente in quelli gravi.
- 3) L'incidenza dell'AKI è variabile principalmente in ragione della numerosità e della provenienza delle popolazioni in studio, ma si osserva comunque una più alta incidenza di AKI nei pazienti critici che richiedono il ricovero in terapia intensiva e in quelli con malattie renali croniche pregresse e un grado di AKI più elevato.
- 4) COVID-19 in combinazione con AKI rappresenta un fattore di rischio indipendente di prognosi sfavorevole e mortalità.

II. Possibili meccanismi per l'AKI nei pazienti COVID-19

Al momento il meccanismo con cui si verifica l'AKI nei pazienti COVID-19 non è stato chiarito, ma sono state proposte tre possibili ipotesi, che richiedono ulteriori studi per essere confermati.

1. *Attacco diretto del virus.* Alcuni studi hanno dimostrato che il recettore responsabile del legame del nuovo coronavirus nell'uomo è probabilmente la stessa della SARS-CoV del 2003, cioè il recettore dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2). Le sequenze delle proteine *spike* (proteina S), responsabile del legame del recettore per entrambi i virus SARS-CoV e SARS-CoV-2 hanno un alto grado di omologia pari 76,47%. Il sequenziamento dell'RNA ha mostrato che la proteina recettoriale ACE2 è altamente espressa nel tubulo prossimale, quasi 100 volte di più rispetto al tratto respiratorio e presenta un'un'affinità da 10 a 20 volte superiore per la proteina recettoriale ACE2 rispetto alla SARS-CoV [9, 10].
2. *Lesione immunomediata.* Oltre all'attacco renale diretto del nuovo coronavirus, la lesione renale immunomediata è una delle cause principali di AKI. Studi clinici hanno dimostrato che le concentrazioni di mediatori infiammatori come IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MCP1, MIP1A, TNF- α sono significativamente più elevati nei pazienti COVID-19 critici. Sembra che l'infezione da SARS-CoV-2 determini una disregolazione immunitaria, con iperattivazione delle cellule T (manifestata da un aumento delle cellule CCR4+ CCR6+ Th17 altamente proinfiammatorie e da un'elevata citotossicità delle cellule T CD8+), che porta al cosiddetto *storm* citochinico probabilmente responsabile dello sviluppo di AKI e della disfunzione multiorgano [11].
3. *Altri fattori.* I pazienti COVID-19, specialmente se critici, sono soggetti a complicazioni di sepsi e shock settico, che possono causare o esacerbare l'AKI attraverso la risposta flogistica, l'apoptosi, lo stress mitocondriale. Inoltre, i pazienti COVID-19 con sintomi gastrointestinali possono andare incontro a disidratazione che determina una ridotta perfusione renale [12].

III. COVID-19 Trattamento standardizzato AKI per fusione

L'AKI nei pazienti COVID-19 rappresenta un fattore prognostico sfavorevole. Pertanto, accanto alla terapia per COVID-19 costituita da antivirali, ossigenoterapia, supporto respiratorio, monitoraggio e supporto circolatorio e terapia nutrizionale, si raccomanda anche di standardizzare la prevenzione e il trattamento intensivo dell'AKI: screening del rischio, riconoscimento precoce, risposta, terapia renale sostitutiva (RRT) e riabilitazione renale (recupero) [13].

La battaglia contro COVID-19 è ora in un momento critico. Per migliorare il tasso di successo del trattamento, l'AKI non dovrebbe essere trascurata nella pratica clinica di COVID-19, ed il personale sanitario dovrebbe implementare i principi per la prevenzione dell'AKI.

Referenze

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
2. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Mar 3.
3. Joob B B, Wiwanitkit V. Novel Middle East respiratory syndrome and renal failure. *Ren Fail*, 2014, 36(1):147.
4. Li Z, Wu M M, Guo J J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients (2020). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2>.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28.
6. Cheng Y, Luo R, Wang K. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020, in press.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):507-513.
8. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30079-5.
9. Fan CB, Li K, Ding Y et al. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection (2020). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022418v1>
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263.
11. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 18.
12. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017 Jun;43(6):816-828.
13. Ronco C, Navalesi P, Vincent JL. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):240-241.