

1. Note a margine della pandemia da SARS-CoV-2: possibili ripercussioni sul feto e sulle generazioni future

Ernesto Burgio

Key Points

- L'OMS ha annunciato che i decessi da COVID-19 (*coronavirus disease*) sono ad oggi (25/12/2020) 1,73 milioni su circa 78 milioni di casi accertati, con un indice di letalità superiore al 2% (in Italia 3,5%: un indice molto alto, circa 30 volte superiore a quello dell'influenza stagionale).
- È evidente che a fronte di Paesi che hanno registrato numero di casi e tassi di letalità e mortalità altissimi (Italia, Belgio, Perù, Messico, Gran Bretagna, Brasile...) ce ne sono altrettanti che hanno saputo governare adeguatamente la situazione, fermando immediatamente la pandemia (Vietnam, Cambogia, Australia, Nuova Zelanda, Cuba, Islanda), essenzialmente grazie all'efficienza dei sistemi sanitari territoriali e alla tempestiva messa in campo di sistemi efficaci di tracciamento e isolamento dei primi casi e contatti.
- Soltanto quando i casi positivi vengono isolati e i loro contatti sono messi in quarantena, infatti, le catene di trasmissione si interrompono.
- Il dato più confortante, emerso immediatamente e poi confermato in tutto il mondo, riguarda i bambini, nei quali non solo le forme gravi sono estremamente rare (e i pochi decessi riguardano bambini caratterizzati da comorbidità severa) ma la stessa contagiosità appare alquanto attenuata.
- È comunque necessario interrogarsi non soltanto sulle possibili conseguenze di lungo termine, dirette e indirette, della pandemia sui bambini, ma anche sulle molte incognite inerenti alla possibile evoluzione dell'agente patogeno e delle reazioni immunoinfiammatorie che caratterizzano tutte le infezioni da virus emergenti.
- Un argomento fin qui poco trattato è anche quello dei possibili effetti di medio-lungo termine, soprattutto sullo sviluppo del sistema neuro-immuno-endocrino, dell'esposizione embrio-fetale non solo al nuovo virus, ma anche allo stress a cui è esposta nel corso di una pandemia la diade madre-feto.

Nel dicembre 2019 un nuovo coronavirus potenzialmente pandemico fece la sua comparsa nella provincia di Hubei, in Cina. Da lì l'epidemia cominciò ad espandersi in tutto il Sud Est asiatico e quindi nel resto del mondo. Già alla fine di gennaio casi di polmonite dovute al nuovo coronavirus, in un primo tempo denominato con la sigla 2019-nCoV, furono segnalati in tutto il mondo: in Giappone e in Australia e poi in Germania, Francia, Stati Uniti, Brasile. La temuta trasmissione da uomo a uomo fu immediatamente confermata in tutti i Paesi e in Europa anche da soggetti asintomatici. Questi dati furono lungamente sottovalutati, almeno in Occidente, tanto più che si trattava di una pandemia lungamente e, a questo punto lo possiamo sottolineare, inutilmente annunciata. Visto che già negli anni 1997/2002 si erano susseguiti i primi allarmi pandemici, dopo che alcuni virus influenzali erano passati direttamente dal serbatoio naturale aviario all'uomo, causando numerosi *outbreak* epidemici in Cina, Vietnam e Indonesia, caratterizzati da tassi di letalità (TL) altissimi (in particolare il virus H5N1 con TL: 50%, superiore al virus del vaiolo). Ma soprattutto dopo che nel 2002/2003 un coronavirus era passato dal pipistrello all'uomo, causando quasi 1000 decessi tra medici e operatori sanitari in Cina e in Canada (SARS, *severe acute respiratory syndrome*). Nel 2012 un altro coronavirus aveva causato un piccolo ma significativo *outbreak* nei Paesi arabi

(MERS - *Middle East Respiratory Syndrome*). Questi allarmi erano stati giudicati eccessivi da molti, anche a causa di un forse eccessivo e comunque discusso allarme pandemico lanciato dall'OMS nel 2010, per un virus influenzale (H1N1/2009) che pur se molto contagioso, non aveva acquisito mutazioni particolarmente pericolose, nè mostrato, di conseguenza, particolare virulenza. Ma dal 2015 a questa parte, cacciatori di virus, virologi e scienziati di tutto il mondo avevano ampiamente documentato che nelle grotte dello Yunnan (Cina) decine di coronavirus di pipistrello, abbastanza simili a quello della prima SARS, avevano mostrato le temute mutazioni adattative candidandosi come i più probabili agenti patogeni della “prima grande pandemia del III millennio”. Da allora, le istituzioni sanitarie internazionali avevano recepito l'allarme ed invitato i Paesi occidentali ad adattare i loro obsoleti piani pandemici. Ma mentre i Paesi asiatici, per così dire “vaccinati” dalla prima SARS e dagli *outbreak* di influenza aviaria, avevano programmato le necessarie misure di potenziamento della medicina territoriale e preventiva, i Paesi occidentali hanno continuato per settimane a sottovalutare il pericolo.

In Italia il 31 gennaio 2020 venne dichiarato formalmente lo stato di emergenza pre-pandemica, ma per tutto il mese di febbraio poco si fece per prepararsi e per indagare circa la possibile presenza del virus sul territorio nazionale.

Purtroppo, alla fine di febbraio alcuni *cluster* individuati in Lombardia (Codogno) e in Veneto (Vo') dimostrarono che il virus aveva già raggiunto il nostro Paese e i primi accertamenti epidemiologici confermarono che nei primi epicentri epidemici una parte consistente della popolazione era ormai infetta.

L'OMS decretò l'allarme pandemico solo l'11 marzo.

Tra il 7 e il 22 marzo il Governo italiano decise misure di contenimento sempre più restrittive, inevitabilmente criticate da molti, ma assolutamente necessarie e casomai tardive in relazione a quanto detto fin qui.

Le misure di *lockdown* riuscirono nel giro di alcune settimane a ridurre il numero dei contagi e poi dei ricoveri in terapia intensiva e infine dei decessi, che comunque dopo un mese di *lockdown* erano circa 20.000, oltre metà dei quali in Lombardia, che aveva tardato ad adottare misure di contenimento. Il grande e innegabile risultato del *lockdown* fu di evitare la diffusione del virus alle regioni del Centro Sud.

Nei primi due mesi oltre 200 furono i decessi tra i medici e almeno altrettanti, anche se mai esattamente quantificati, quelli tra gli altri operatori sanitari impegnati ad affrontare la prima ondata. La pandemia si diffondeva ormai in tutto il mondo, in particolare negli Stati Uniti, in Brasile e in altri Paesi sudamericani, in India, in Iran: ai primi di settembre erano stati ormai accertati quasi 30 milioni di casi e 900.000 decessi.

A fronte di questi dati, però, nonostante le curve epidemiologiche in rapida crescita in vari Paesi europei, nei mesi estivi furono molto ridotte le misure di contenimento del contagio, per cui in ottobre la seconda ondata colpì anche l'Italia, in modo solo apparentemente meno drammatico rispetto alla prima, posto che le valutazioni erano falsate dalla mancanza di dati concernenti i mesi di gennaio e febbraio e dai *bias* di campionamento dovuti alla iniziale scarsità di tamponi e al numero irrisorio di casi testati e diagnosticati.

A circa 10 mesi dall'inizio della pandemia o almeno della sua fase conclamata i dati sono impressionanti e hanno già largamente superato quelli dell'ultima grande epidemia da virus respiratori del XX secolo, l'Asiatica del 1957.

Al 25/12/2020 i casi accertati nel mondo sono infatti 78 milioni; i decessi 1.730.000 (n.d.r. al 06.01.2021, 12 giorni dopo, 86.6 milioni di casi - + 8.6 - e 1.880.000 decessi - +150.000).

È importante sottolineare che quasi il 90% dei casi e dei decessi delle ultime settimane sono avvenuti nelle Americhe (50% dei casi; 48% decessi) e in Europa (37%; 31%).

L'Italia si colloca tra le Nazioni al momento più duramente colpite e non solo presenta un indice di letalità tra i più alti del mondo, ma dall'inizio di dicembre registra un numero record, rispetto a quasi tutti gli altri Paesi, di decessi giornalieri.

L'unica nota veramente consolante è stata, fino ad oggi, l'andamento della pandemia in ambito pediatrico. Ma anche su questa tematica, ancora non del tutto chiarita, sarà necessario riflettere, anche per evitare gli eventuali rischi inerenti da un lato alla probabile "evoluzione adattativa" del virus e alle possibili modifiche della relazione tra agente patogeno ed ospite (in particolare il bambino), dall'altro alle possibili conseguenze psico-fisiche di medio-lungo termine della pandemia in generale e del COVID-19 in particolare sulla diade madre-bambino e sulle generazioni future.

In questa sede ci limiteremo a riflettere sulla necessità di un attento e prolungato monitoraggio dei bambini nati da gravidanze in donne affette da COVID-19.

COVID-19 in gravidanza

Con l'emergere di un nuovo virus, è importante determinarne gli effetti sulla gravidanza e sul feto e la migliore gestione delle pazienti. SARS-CoV-2 non fa eccezione: i fisiologici adattamenti materni durante la gravidanza, espongono una donna incinta che contrae la polmonite e il conseguente stato infiammatorio generale spesso associato, ad affrontare un decorso complesso con il rischio di una maggiore morbilità e mortalità materno-fetale. Tuttavia, gli studi condotti fin qui non segnalano un decorso particolarmente critico né della gravidanza in corso di COVID-19, né del COVID-19 in corso di gravidanza, a differenza di quanto era invece successo sia nel caso della SARS/2002-2003, che della MERS/2012. Per quanto concerne SARS-CoV-2, benché non sia generalmente rilevato nel liquido amniotico, la sua possibile trasmissione al feto non può essere esclusa, anche perché il virus potrebbe "nascondersi" negli esosomi e in questo modo penetrare nelle cellule senza essere individuato dal sistema immunocompetente materno.

Per ciò che concerne i rischi per il feto direttamente legati ai virus, la letteratura scientifica è ampia e di non facile interpretazione. A parte i danni embrio-fetali a volte gravissimi dovuti agli agenti patogeni noti con l'acronimo TORCH e a quelli altrettanto documentati (in particolare la microcefalia) dovuti al virus Zika, la gran parte delle infezioni gravidiche determinano effetti epigenetici a carico del sistema neuro-immuno-endocrino fetale destinati a manifestarsi dopo molti anni come disturbi dello spettro autistico e malattie neuropsichiatriche maggiori (schizofrenia e depressione).

In relazione ai virus pandemici forse l'esempio più noto concerne gli effetti di lungo termine sulla salute mentale degli adulti esposti in utero, soprattutto nel corso del II trimestre di gravidanza, al virus H2N2 dell'influenza asiatica (1957) che mostrarono un rischio aumentato di schizofrenia.

Diverse revisioni sistematiche e metanalisi recenti forniscono prove convergenti che le infezioni in gravidanza accrescono il rischio di disturbi di spettro autistico nella prole, anche se non sempre è facile stabilire quanto peso abbiano altri fattori ambientali, in particolare gli agenti inquinanti, che potrebbero agire in modo sinergico ai patogeni. Studi importanti col-

legano anche l'insorgenza di schizofrenia e depressione a infezioni o infiammazioni materne in gravidanza. Nella maggior parte dei casi non è l'agente patogeno in sé a determinare il danno e non è neppure necessario che questo passi la placenta e raggiunga il feto: i meccanismi patogenetici fondamentali sarebbero infatti secondari al passaggio di anticorpi e citochine materne attraverso la placenta e all'attivazione di astrociti e microglia nel feto, con ulteriore rilascio di citochine.

In particolare, l'infiammazione placentare e il trasferimento di mediatori infiammatori al cervello fetale sembra poter disturbare lo sviluppo delle reti neuronali, come sembra confermato dalla maggior concordanza di schizofrenia tra gemelli monocoriali rispetto a quelli dicoriali.

Anche l'infiltrazione di linfociti T CD-8 (citotossici) è emersa come un meccanismo chiave nelle infezioni virali e può avere effetti distruttivi sull'architettura placentare e sulle membrane corio-amniotiche.

Per quanto concerne il ruolo neurotossico delle citochine, in particolare è stato dimostrato che l'IL-6 (una delle citochine maggiormente espresse nelle forme gravi di COVID-19) attraversa facilmente la placenta e può determinare effetti dannosi sul neurosviluppo, inducendo attivazione della neuroglia, alterazioni della migrazione cellulare, della sinaptogenesi e del cervelletto tipiche dei disturbi dello spettro autistico. È anche importante ricordare che le citochine infiammatorie risultano elevate nel plasma, nel tessuto cerebrale e nel cervelletto di soggetti affetti da disturbi di spettro autistico. Ed è anche degno di nota che studi istopatologici e di *neuroimaging* abbiano documentato tanto un'alterata distribuzione della microglia, quanto una sua attivazione anomala nei soggetti affetti da autismo, schizofrenia e disturbi bipolari. Ma le infezioni e le infiammazioni materno-fetali possono soprattutto determinare modifiche epigenetiche e, di conseguenza, genomiche, associate ad autismo e schizofrenia.

Qualsiasi gravidanza complicata da COVID-19 richiederebbe dunque un attento monitoraggio dei livelli infiammatori nelle donne e la valutazione longitudinale degli esiti dello sviluppo neurologico della prole, tanto più che alcuni studi hanno già rilevato come le donne con infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza abbiano spesso livelli elevati di IL-6, che va considerata, a questo punto, un importante indicatore di infiammazione sistemica materna, in grado di influenzare le interazioni tra placenta e feto e lo sviluppo del cervello o almeno del connettoma fetale. Ma in base a quanto detto sarebbe ancora più importante monitorare tutti i bambini potenzialmente esposti al nuovo coronavirus in epoca fetale, dato che anche in assenza di trasmissione del virus al feto, questo può sviluppare conseguenze di lungo termine e in particolare anomalie dello sviluppo neuropsichico.

La letteratura scientifica ha messo anche a nostra disposizione numerosi *report* sulla placenta in gravidanze COVID-19, che evidenziano un aumento di fibrina perivillosa, infarti multipli e casi di aborto spontaneo al secondo trimestre. La placenta può anche mostrare i segni di un'infiammazione acuta (intervillosite istiocitica) e la presenza della proteina *spike* virale nel sinciziotrofoblasto (dimostrata mediante immunoistochimica). L'analisi morfologica delle placente ha inoltre evidenziato segni di disfunzione associata a malperfusione vascolare materna (MVM): i vasi materni e il relativo microcircolo, presentano anomalie strutturali associate a microtrombi che definiscono una condizione di ipercoagulabilità diffusa, anche in assenza di infiammazione. Il microcircolo deciduo materno presenta soprattutto anomalie strutturali a livello delle arterie spirali che controllano l'erogazione del flusso di ossigeno e

l'emodinamica del villo placentare. Il loro rimodellamento difettoso è un cofattore importante di ipo-perfusione, ipossia e crescita fetale ridotta. In corso di COVID-19 sono state anche diagnosticate pre-eclampsie "anomale".

Stress materno-fetale, COVID-19 E DOHaD

Ma per quanto concerne i possibili effetti di medio lungo termine della pandemia sul feto e quindi sulla salute di milioni di bambini nati in questo periodo e persino sulle generazioni future, c'è un'altra problematica, ancor più sottovalutata, quella concernente l'ormai ben documentata de-regolazione epigenetica embrio-fetale conseguente a situazioni di stress materno-fetale protratto.

Numerosi dati, consolidati e recenti, sia sperimentali che clinici, suggeriscono infatti che l'esposizione del feto a stress materno persistente è associata a nascita pretermine, basso peso alla nascita, accorciamento significativo dei telomeri, conseguenze negative sulla programmazione epigenetica di numerosi geni. Queste alterazioni biologiche rappresentano, soprattutto, un elevato fattore di disturbo delle traiettorie di sviluppo delle reti neurali, associato a disturbi psichici e comportamentali: disturbo da deficit di attenzione e iperattività, autismo, schizofrenia. La letteratura scientifica in questo ambito è imponente e ha ampiamente dimostrato gli effetti di stati di ansia prolungata materna sullo sviluppo del sistema nervoso embrio-fetale: segnalati sia un ridotto volume dell'ippocampo, sia la ridotta densità della materia grigia riconoscibile ancora in bambini di 6-9 anni.

In particolare, un recentissimo studio pubblicato su JAMA ha rilevato che il disagio psicologico in donne incinte sane è notevolmente sottovalutato e si associa nel feto ad alterazioni della biochimica cerebrale, della crescita ippocampale e del ripiegamento corticale (lobi frontale e temporale): dati che supportano la necessità di una sorveglianza di routine sulla condizione mentale delle donne in gravidanza e noi aggiungeremmo della diade materno-fetale, specie in una condizione di stress accentuato dalla pandemia e delle sue possibili conseguenze.

I meccanismi documentati dello stress materno-fetale e della conseguente ri-programmazione fetale sono:

- L'eccessiva esposizione fetale ai GC. I GC, ormoni dello stress, hanno un ruolo di regolazione dell'omeostasi (controllo della pressione sanguigna e del metabolismo del glucosio) nella vita adulta, ma sono anche essenziali per la maturazione fetale. Il carico di GC fetali è normalmente regolato dall'11 β -HSD2, un enzima placentare che inattiva i GC. È stato dimostrato che situazioni di stress provocano un aumento dei livelli di GC materni e riducono l'espressione di 11 β -HSD2, aumentando l'esposizione fetale ai GC;
- La dis-regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) fetale. Situazioni di stress materno persistente, infezioni, malnutrizione o trattamenti con GC incrementano in modo permanente l'attività dell'asse HPA. Ciò può derivare da una ridotta espressione nell'ipotalamo dei recettori per i GC (ridotto *feedback* negativo e aumentata produzione di GC da parte delle ghiandole surrenali). I susseguenti cambiamenti nel sistema neuroendocrino influenzano lo sviluppo e la regolazione di vari organi e sistemi, come i sistemi nervoso centrale, cardiovascolare e metabolico, pancreas, reni e tessuto adiposo, aprendo la strada ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e di disturbi endocrino-metabolici in età adulta;
- Condizioni di ipossia fetale persistente, conseguenti a ipotrofia, danni, malfunzionamento e

ipoperfusione placentare (eventi subdoli, solo in apparenza minori di COVID-19 in gravidanza) che potrebbero innescare cambiamenti irreversibili nella struttura degli organi (numero ridotto di nefroni o di cellule beta pancreatiche) ed aprire la strada a patologie riconoscibili soltanto nell'adulto (ipertensione e malattie renali, diabete, sindrome metabolica).

In relazione al secondo punto, sappiamo dall'inizio di questo secolo che anche nell'uomo (come in precedenza dimostrato nei roditori di laboratorio) situazioni di stress materno-fetali, situazioni familiari stressogene e avversità infantili possono determinare un'alterata programmazione epigenetica dell'asse dello stress. In particolare, è stato dimostrato che anche nell'uomo una riduzione dell'espressione del recettore dei GC nell'ippocampo (conseguenza di sofferenze fetali e infantili) può associarsi a disturbi dell'umore e a patologie psichiatriche maggiori come depressione e schizofrenia.

Quanto detto ci sembra estremamente importante e ci sollecita a indagare in questa fase drammatica di pandemia in che modo e in che misura le probabili alterazioni del *fetal programming* indotte, oltre che dalle inevitabili situazioni di stress materno-fetale, anche da un possibile COVID-19 in gravidanza possano interferire con la salute dei nati in questo periodo e delle generazioni future.

Di fronte a tutte queste evidenze, è necessario programmare un monitoraggio dello stress materno-fetale in corso di pandemia, soprattutto nei casi più a rischio, a causa di situazioni socio-economiche particolarmente deprivate ed incerte.

Bibliografia essenziale

- Assiri A, Abedi GR, Al Masri M, Bin Saeed A, Gerber SI, Watson JT. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection During Pregnancy: A Report of 5 Cases From Saudi Arabia. *Clin Infect Dis*. 2016;63:951-3.
- Davis JO, Phelps JA, Bracha HS. Prenatal development of monozygotic twins and concordance for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;21:357-66.
- Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, Vecchiet J, Nappi L, Scambia G, Berghella V, D'Antonio F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2:100107.
- Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol*. 2020;128:104447.
- Entringer S, Kumsta R, Hellhammer DH, Wadhwa PD, Wüst S. Prenatal exposure to maternal psychosocial stress and HPA axis regulation in young adults. *Horm Behav*. 2009;55:292-8.
- Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016;353:772-7.
- Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R, Enquobahrie DA, Hagberg H, Östling S, Rajagopal L, Adams Waldorf KM, Sengpiel V. Long-term Risk of Neuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In Utero. *JAMA Psychiatry*. 2019;76:594-602.
- Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, Burd I, Kapur R, Jacobsson B, Wang C, Mysorekar I, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:549-562.
- Jiang HY, Xu LL, Shao L, Xia RM, Yu ZH, Ling ZX, Yang F, Deng M, Ruan B. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2016;58:165-172.
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:189-92.
- Morgan JT, Chana G, Abramson I, Semendeferi K, Courchesne E, Everall IP. Abnormal microglial-neuronal spatial organization in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Brain Res*. 2012;1456:72-81.
- Rasmussen JM, Graham AM, Entringer S, Gilmore JH, Styner M, Fair DA, Wadhwa PD, Buss C. Maternal Interleukin-6 concentration during pregnancy is associated with variation in frontolimbic white matter and cognitive development in early life. *Neuroimage*. 2019;185:825-835.
- Send TS, Gilles M, Codd V, Wolf I, Bardtke S, Streit F, Strohmaier J, Frank J, Schendel D, Sütterlin MW, Denniff M, Laucht M, Samani NJ, Deuschle M, Rietschel M, Witt SH. Telomere Length in Newborns is Related to Maternal Stress During Pregnancy. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:2407-2413.
- Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:49-58.
- Yin MZ, Zhang L, Deng GT, Han CF, Shen MX, Sun HY, Zeng FR, Zhang W, Chen L, Luo QQ, Yao DJ, Wu M, Yu SH, Chen H, Baud D, Chen X. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection During Pregnancy In China: A Retrospective Cohort Study. *MedRxiv* 2020.04.07.20053744.
- Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7:985-94, 924.
- Wei H, Zou H, Sheikh AM, Malik M, Dobkin C, Brown WT, Li X. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation*. 2011;8:52.