

COVID-19: presentazione e decorso in base all'età

Chukwuma Okoye^{1,2}
Maria Cristina Ferrara²

Introduzione

La pandemia da COVID-19, causata dalla rapida diffusione del nuovo coronavirus SARS-CoV-2, si è diffusa velocemente nel mondo da dicembre 2019. Circa 7 milioni di persone sono decedute durante la pandemia da COVID-19, e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che la maggioranza di casi di anziani deceduti durante la pandemia non sia stata conteggiata. Sebbene il SARS-CoV-2 possa colpire persone indipendentemente dall'età, gli anziani rappresentano la popolazione maggiormente colpita dalle forme gravi. Nel marzo 2020, il Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) ha riportato che gli adulti di età superiore a 65 anni rappresentavano l'80% dei decessi da COVID-19. L'aumentata frequenza di *outcome* negativi in questa popolazione risulta dalla combinazione di fattori di rischio spesso coesistenti in età avanzata quali diabete, ipertensione, malattie respiratorie e cardiovascolari. A questi noti predittori di eventi avversi è opportuno aggiungere un'altra condizione clinica spesso sottostimata, di fondamentale importanza quale la sindrome da fragilità. La sindrome da fragi-

lità è una condizione clinica caratterizzata da una maggiore vulnerabilità dell'organismo a eventi stressanti, dovuta a una ridotta riserva fisiologica e funzione degli organi sistemici, che si associa a *outcome* avversi. È verosimile che il ruolo svolto dalla fragilità nella mortalità da COVID-19 sia stato sottostimato, come evidenziato in uno studio di Fernandez et al. calcolando una prevalenza di fragilità pari al 51% tra gli anziani ricoverati, associata a un elevato rischio morte¹. Oltre alla fragilità e alla comorbilità, l'immunosenescenza e l'*inflammation* sono da ritenersi concause della severa presentazione del COVID-19 nell'anziano, rappresentando potenziali *target* di immuno-modulazione e trattamento.

Immunosenescenza e *inflammation*

In condizioni normali, le cellule presentanti l'antigene (APC) riconoscono i modelli molecolari associati ai patogeni (PAMP) tramite i recettori simili al Toll (TLRs). A causa di alterazioni età-correlate dell'immunità innata e adattativa, con l'avanzare dell'età si assiste all'instaurarsi di immunosenescenza, ossia una crescente incapacità dell'organismo di produrre una appropriata risposta contro i patogeni. L'altro meccanismo immunitario patologico del paziente anziano, l'*inflammation*, si contraddistingue per un aumento cronico e dis-regolato dei livelli di

¹ S.C. Geriatria, Fondazione IRCCS San Gerardo De Tintori, Monza (MB), chuma@hotmail.it

² Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

infiammazione sistemica. Nel caso del SARS-CoV-2, si ipotizza che vi sia un ambiente più idoneo per l'attivazione dell'inflammasoma rispetto agli adulti più giovani, per un aumentato passaggio del virus attraverso le viroporine, canali ionici creati dal SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti che rilasciano K^+ nel fluido extracellulare, modificando l'equilibrio ionico e attivando l'inflammasoma². Negli adulti più anziani, alcune condizioni come l'invecchiamento, le malattie renali, lo squilibrio delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e l'iperproduzione di citochine (*storm* citochinico) facilitano questo squilibrio elettrolitico, portando a quadri clinici più severi.

Presentazione clinica nel paziente anziano

Sebbene l'avvento della campagna vaccinale abbia notevolmente diminuito l'incidenza di forme sintomatiche gravi da SARS-CoV-2, una percentuale non trascurabile di individui immunizzati di età anziana presenta ancora forme moderate e talvolta severe di COVID-19. L'età rappresenta infatti

un fattore di rischio per una ridotta immunizzazione post-vaccinale, insieme ad altri fattori quali l'utilizzo cronico di cortisonici o di farmaci immunosoppressivi.

Quando presente, la sintomatologia COVID-19 nel paziente anziano è caratterizzata dal classico corteo di sintomi riconosciuti nel paziente giovane-adulto (tosse, dispnea, febbre) ai quali si aggiungono frequentemente sintomi aspecifici come anoressia, diarrea, vomito e in particolare il *delirium*. La prevalenza di sintomi aspecifici aumenta con l'avanzare dell'età per effetto dell'incremento della presenza di disturbi cognitivi, polifarmacoterapia e fragilità, fattori condizionanti la presentazione acuta di diverse condizioni cliniche. A tale riguardo, uno studio multicentrico di Trevisan et al.³ condotto su una coorte di oltre 900 pazienti anziani ospedalizzati per COVID-19 ha riconosciuto 4 *cluster* di presentazione clinica. Il *cluster* 1, caratterizzato da sintomi aspecifici, il *cluster* 2 da sintomi respiratori lievi, il *cluster* 3 da un severo deterioramento clinico e il *cluster* 4 dagli asintomatici. Sebbene non emergesse



Figura 1. COVID-19: prognosi e decorso in base all'età.

sero differenze in termini di comorbidità, il *cluster* 3 presentava una significativa prevalenza di pregressi fumatori. Da sottolineare inoltre che, il *cluster* 4, ovvero dei pazienti asintomatici, era contraddistinto da individui maggiormente anziani, di sesso femminile, istituzionalizzati e con *deficit* di mobilità.

Il concetto che la presentazione di patologia possa sostanzialmente discostarsi dalla prognosi nel paziente molto anziano e fragile è stato confermato in un precedente studio di ecografia polmonare e TC, dove a fronte di una clinica muta, i pazienti asintomatici e fragili, presentavano segni di interessamento interstiziale acuto sovrapponibile a quadri eclatanti sintomatici del giovane con polmonite da COVID-19. Lo studio concludeva che i pazienti asintomatici fragili con maggiore gravità di patologia polmonare presentavano un rischio elevato di *outcome* avversi anche a distanza di tre mesi dalla positività del tampone naso-faringeo configurandosi come quadri severi di *Long COVID*⁴.

Long COVID nell'anziano

È ormai noto che un considerevole numero di pazienti lamenta sintomi legati al COVID-19 anche settimane dopo l'inizio della malattia, in una condizione descritta come "sindrome post-acuta da COVID-19" o "*Long COVID*". Nei pazienti anziani, il *Long COVID*-19 può manifestarsi attraverso un peggioramento dello stato cognitivo e un declino funzionale, aumentando così il rischio di re-ospedalizzazione⁵. In epoca pre-vaccinale, diversi studi hanno riportato un aumento dell'eccesso di mortalità a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2, indipendentemente dalla gravità della malattia e strettamente correlata ai livelli di fragilità pre-morbosi. I dati del registro GeroCovid hanno mostrato come a distanza dalla dimissione per COVID-19, un paziente su quattro

lamentasse dispnea, un paziente su cinque stanchezza, seguiti da disgeusia, dolore muscolare e declino cognitivo⁵. L'avvento della campagna di vaccinazione ha avuto un effetto positivo sulla durata di *Long COVID*; tuttavia, una percentuale non trascurabile di pazienti lamenta anche a distanza di un anno sintomi riconducibili a questa sindrome.

Conclusione

Gli anziani sono stati fortemente colpiti dalla pandemia di COVID-19, rappresentando la maggioranza dei decessi. I meccanismi biologici come l'immunosenescenza e l'*inflammaging* influenzano la risposta immunitaria degli anziani al virus, contribuendo al peggioramento della malattia e all'insorgenza di complicanze. La sindrome da fragilità, caratterizzata da maggiore vulnerabilità e ridotta riserva fisiologica, è stata identificata come un fattore chiave che contribuisce al peggioramento delle condizioni di salute degli anziani durante l'infezione da SARS-CoV-2 e nell'instaurarsi della sindrome *Long COVID*.

Bibliografia

- 1) FERNANDES AL, PEREIRA RMR. *Frailty in the context of COVID-19 pandemic: a life-threatening condition*. Front Med (Lausanne) 2022;9:965562.
- 2) ZINATZADEH MR, ZARANDI PK, GHIASI M, ET AL. *Immunosenescence and inflamm-ageing in COVID-19*. Ageing Res Rev 2023;84:101818.
- 3) TREVISAN C, REMELLI F, FUMAGALLI S, ET AL.; GeroCovid Acute Ward Working Group. *COVID-19 as a paradigmatic model of the heterogeneous disease presentation in older people: data from the GeroCovid observational study*. Rejuvenation Res 2022;25:129-40.
- 4) OKOYE C, CALSOLARO V, FABBRI A, ET AL. *Usefulness of lung ultrasound for selecting asymptomatic older patients with COVID 19 pneumonia*. Sci Rep 2021;11:22892.
- 5) OKOYE C, CALSOLARO V, CALABRESE AM, ET AL.; GeroCovid Working Group. *Determinants of cause-specific mortality and loss of independence in older patients following hospitalization for COVID-19: the GeroCovid outcomes study*. J Clin Med 2022;11:5578.