



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI E
SANITÀ PUBBLICA

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O.C. DI MALATTIE INFETTIVE E TROPICALI

Direttore: Dott.ssa Anna Maria Cattelan

TESI DI LAUREA

**PREVALENZA E OUTCOME CLINICO DELL'INFEZIONE
DA SARS-CoV-2 E DELLA SINDROME POST-COVID-19 IN
UNA COORTE DI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV:
STUDIO RETROSPETTIVO**

Relatore: Prof. Vincenzo Baldo

Correlatori: Dott.ssa Anna Maria Cattelan

Dott.ssa Maria Mazzitelli

Laureando: Pietro Garzotto

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	6
ABSTRACT	9
1.INTRODUZIONE	13
1.1 SARS-CoV-2 E HIV: DUE PANDEMIE A CONFRONTO	13
1.1.1 Epidemiologia	13
1.2 PANDEMIA DA SARS-CoV-2	17
1.2.1 Famiglia: Coronaviridae	17
1.2.2 Caratteristiche strutturali	18
1.2.3 Origine	20
1.2.4 Trasmissione	21
1.2.5 Varianti	22
1.2.6 COVID-19	24
1.2.7 Sindrome post-COVID-19	27
1.2.8 PACS	31
1.3 IMPATTO DELLA PANDEMIA SULLA GESTIONE DELLE MALATTIE CRONICHE	33
1.4 INFEZIONE DA HIV	35
1.4.1 Famiglia: Retroviridae	35
1.4.2 Caratteristiche strutturali	36
1.4.3 Origine	38
1.4.4 Trasmissione	39
1.4.5 AIDS	41
2.OBIETTIVO DELLO STUDIO	46
3.MATERIALI E METODI	48
4.RISULTATI	53
4.1 DESCRIZIONE DELLA COORTE	53
4.2 PREVALENZA E FATTORI ASSOCIATI ALLO SVILUPPO DI UNA FORMA MODERATA/GRAVE DI COVID-19	56
4.3 PREVALENZA E FATTORI ASSOCIATI ALLO SVILUPPO DI PACS	58
5.DISCUSSIONE	61
6.CONCLUSIONI	68
7.BIBLIOGRAFIA	69
8.RINGRAZIAMENTI	80

RIASSUNTO

Introduzione

L'infezione causata dal virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) può produrre differenti quadri clinici sia nel breve che nel lungo termine. Si può presentare, infatti, come infezione asintomatica o come malattia denominata *Coronavirus Disease 19* (COVID-19), caratterizzata anche da condizioni cliniche molto gravi, capace di causare sequele a lungo termine, tassonomicamente incluse nella cosiddetta sindrome post-COVID-19 o *Post-Acute COVID-19 Syndrome* (PACS). Fin dall'inizio della pandemia, è emerso come le popolazioni fragili fossero più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2. Purtroppo, ad oggi non è stato ancora definitivamente accertato se l'infezione da SARS-CoV-2 sia più grave nelle persone che vivono con l'infezione da HIV (*people living with HIV*, PLWH). Inoltre, pochi sono i dati disponibili relativi alla PACS in questa specifica popolazione.

Gli obiettivi del nostro studio sono stati: valutare la prevalenza dell'infezione da SARS-CoV-2 in una coorte di pazienti con infezione da HIV, valutare i fattori associati allo sviluppo di una forma grave di COVID-19, valutare la prevalenza della PACS e i fattori associati al suo sviluppo nella medesima coorte.

Materiali e metodi

Nel presente studio retrospettivo sono stati inclusi tutti i PLWH in cura presso l'Unità Operativa Complessa (U.O.C.) di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale Università-Padova (Italia) che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 tra il 20 Febbraio 2020 e il 31 Marzo 2021. L'acquisizione dell'infezione è stata documentata mediante positività al tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2, effettuato durante i controlli di routine, o mediante test anticorpale per SARS-CoV-2. Altri criteri di inclusione sono stati: età maggiore ai 18 anni, assenza di vaccinazione per SARS-CoV-2, soppressione virologica stabile (definita come un valore di HIV-RNA inferiore alle 40 copie/ml nei sei mesi precedenti l'infezione da SARS-CoV-2).

La gravità della patologia COVID-19 è stata definita secondo i criteri stabiliti dalla *World Health Organization* (WHO), mentre la presenza della PACS è stata definita come la persistenza dei sintomi o lo sviluppo di sequele oltre le quattro settimane dall'infezione di SARS-CoV-2. Sono state raccolte le variabili demografiche e cliniche e i dati sono stati analizzati da una serie di test non parametrici.

Risultati

Dei 1800 PLWH in cura presso l'U.O.C. di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale Università-Padova, 123 (6.8%) hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 o il COVID-19 durante il periodo dello studio. L'età mediana era di 51 anni (*range* interquartile, IQR: 40 – 58), il 79.7% erano pazienti di sesso maschile, il 77.2% erano pazienti di etnia caucasica; la conta mediana dei linfociti T CD4⁺ era di 560 cellule/mmc (IQR: 444 – 780), la durata media dell'infezione da HIV nei pazienti era di 11 anni (deviazione standard, SD: 9) ed infine tutti i pazienti presentavano un valore di HIV-RNA plasmatico < 40 copie/mL. Il 35% dei pazienti inclusi ha presentato un'infezione da SARS-CoV-2 asintomatica, il 48% ha sviluppato una forma di COVID-19 blanda, il 17.1% ha presentato una forma moderata o severa di COVID-19 che ha richiesto il ricovero ospedaliero e il 4.1% è deceduto. La politerapia (ovvero assunzione nello stesso paziente di cinque o più farmaci non antiretrovirali) è risultata essere l'unico fattore indipendente associato ad una forma severa di COVID-19.

Per quanto riguarda la PACS, sui 75 pazienti che sono sopravvissuti all'infezione sintomatica da SARS-CoV-2, 20 (26.7%) hanno sviluppato la PACS ad un *follow-up* medio di 6 mesi. I tre disturbi più comunemente presenti fin dall'esordio o successivamente comparsi sono stati: astenia nell'80% dei casi, respiro corto, o dispnea, nel 50% dei casi e mal di testa ricorrente nel 25% dei casi.

È stato visto che la gravità del COVID-19, le patologie psichiatriche, la politerapia e la presenza di una malattia AIDS-definente nella storia clinica,

dopo l'aggiustamento per le variabili demografiche e cliniche, si associavano allo sviluppo della PACS.

Conclusioni

Nel nostro studio, i PLWH con un'infezione da HIV ben controllata dal punto di vista viro-immunologico (ossia con soppressione virale sostenuta e buona risposta immunologica) hanno dimostrato che il rischio di ricovero ospedaliero a causa di una forma severa di COVID-19 è basso, anche se la gravità del COVID-19 è associata ad un elevato tasso di mortalità. Nei PLWH, inoltre, la probabilità di sviluppare una forma grave di COVID-19 e la PACS è determinata prevalentemente da fattori di rischio quali la politerapia e la severità del COVID-19, che sono sovrapponibili ai fattori di rischio riscontrati nella popolazione generale.

Per concludere, la prevalenza e la patogenesi della PACS stessa devono essere ulteriormente analizzate ed approfondite ed è auspicabile che vengano avviati ulteriori studi in diverse popolazioni di soggetti che vivono con l'infezione da HIV per confrontare ed eventualmente confermare i risultati ottenuti nel nostro lavoro.

ABSTRACT

Introduction

SARS-CoV-2 can produce both severe clinical conditions and long-term sequelae, but data describing Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) are lacking for People Living with HIV (PLWH). In our study, we aimed at assessing the prevalence and factors associated with severe COVID-19 and PACS in our cohort of HIV-positive subjects with sustained virological response.

Materials and methods

We included all unvaccinated adult PLWH on antiretroviral treatment and plasma HIV-RNA<40 cp/mL since at least 6 months before SARS-CoV-2 infection at Infectious and Tropical Diseases Unit of Padua (Italy), from February 20th 2020 to March 31st 2021. COVID-19 severity was defined by WHO criteria; PACS was defined as the persistence of symptoms or development of sequelae beyond 4 weeks from SARS-CoV-2 infection. Demographic and clinical variables were collected and data were analyzed by non-parametric tests.

Results

123 among 1800 (6.8%) PLWH in care at the Infectious and Tropical diseases Unit in University Hospital of Padua, Italy were diagnosed with SARS-CoV-2 infection/COVID-19 during the study period; median age was 51 years (40-58), 79.7% were males, and 77.2% of Caucasian ethnicity. Median CD4+ T-cell count and length of HIV infection were 560 cells/mm³ (444-780) and 11 years, respectively. 35.0% of patients had asymptomatic SARS-CoV-2 infection, 48% developed mild COVID-19, 17.1% presented moderate or severe COVID-19 requiring hospitalization and 4.1% died. Polypharmacy was the single

independent factor associated with severe COVID-19. As for PACS, among 75 patients who survived to SARS-CoV-2 symptomatic infection, 20 (26.7%) reported PACS at a median follow-up of 6 months: asthenia (80.0%), shortness of breath (50.0%) and recurrent headache (25.0%) were the three most common complains. COVID-19 severity, psychiatric disorders, polypharmacy and previous AIDS episodes predicted PACS after adjusting for relevant demographic and clinical variables.

Conclusions

In our study, PLWH with sustained viral suppression and good immunological response showed that the risk of hospital admission for COVID-19 was low, even though the severity of the disease was associated with a high mortality. In addition, in PLWH, the likelihood of developing severe COVID-19 and PACS was mainly driven by risk factors, like polypharmacy and the severity of COVID-19 episode, that are similar to those of the general population.

ABBREVIAZIONI

PLWH = People Living With HIV

PACS = Post Acute COVID-19 Syndrome

SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

COVID-19 = Coronavirus disease 19

HIV = Human Immunodeficiency Virus

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome

SIDA = Sindrome da Immunodeficienza Acquisita

WHO = World Health Organization

OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità

ICTV = International Committee on Taxonomy of Viruses

CDC = Centers for Disease Control and Prevention

LAV = Lymphadenopathy Associated Virus

UNAIDS = Joint United Nations Programme on HIV & AIDS

MSM = men who have sex with men

CoA = Centro operativo AIDS

HCoV = Human Coronavirus

ACE-2 = angiotensin-converting enzyme 2

VoC = Variant of Concern

VuI = Variant under Investigation

VuM = Variant under Monitoring

APC = Antigen Presenting Cells

MHC = Major Histocompatibility Complex

HLA = Human Leucocyte Antigens

CSS = Cytokine Storm Syndrome

SIV = Simian Immunodeficiency Virus

PWID = People Who Inject Drugs

IDU = Injection Drug Use

ART = AntiRetroviral Therapy

cART= Combination AntiRetroviral Therapy

TLR = Toll-like Receptors

TMPRSS2 = Transmembrane protease serine 2

CID = Coagulazione Intravascolare Disseminata

ARDS = Acute respiratory distress syndrome

SSN = Sistema Sanitario Nazionale

1. INTRODUZIONE

1.1 SARS-CoV-2 E HIV: DUE PANDEMIE A CONFRONTO

1.1.1 Epidemiologia

SARS-CoV-2

Nel dicembre 2019, la *World Health Organization* (WHO) venne informata, da parte delle autorità locali, su un *outbreak* di casi di polmonite ad eziologia non identificata a partenza dalla città di Wuhan, nella provincia di Hubei (Cina centro-orientale). Nelle settimane successive la patologia in questione si diffuse rapidamente in Cina e nel resto del mondo, spingendo la WHO, l'11 Marzo 2020, a dichiarare lo stato di pandemia (1).

Il virus responsabile venne isolato a Gennaio 2020: un nuovo coronavirus denominato 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV). L'11 febbraio 2020, l'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) cambiò il nome del virus in *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2) e la WHO nominò ufficialmente la sindrome clinica associata al suddetto virus come *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19).

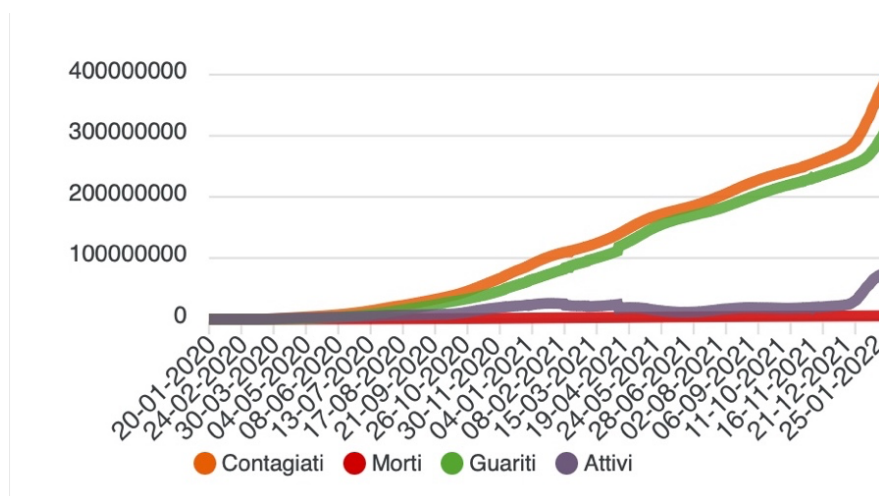


Figura I: Evoluzione della pandemia da SARS-CoV-2 da gennaio 2020 ad oggi.

Da allora, a livello mondiale, sono stati identificati quasi 440 milioni di casi e quasi 6 milioni di morti. (fig. 1)

In Italia, paese fin da subito coinvolto duramente dalla pandemia, si contano più di 12,5 milioni di contagi e 155 mila decessi (2).

HIV

Spostandosi a ritroso nel tempo fino al 5 giugno 1981, ci si trova a Los Angeles, California (USA).

Qui, gli operatori del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta individuarono dei casi sospetti di polmonite causati da *Pneumocystis carinii* e di sarcoma di Kaposi in una coorte di uomini omosessuali che vivevano nella città (3) (4). Circa un anno più tardi, dopo aver a lungo studiato i campioni biologici dei suddetti pazienti, Robert Gallo, medico e biologo statunitense, scoprì l'origine retrovirale dell'*Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), ossia della sindrome clinica correlata all'infezione da HIV.

Nel 1983 Luc Montagnier e Françoise Barré-Sinoussi, due virologi francesi che lavoravano presso l'Istituto "Pasteur" di Parigi, isolarono un retrovirus inizialmente chiamato *Lymphadenopathy Associated Virus* (LAV) e successivamente denominato *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Tale scoperta valse ai due scienziati il premio Nobel per la medicina del 2008 (5) (6).

Da allora la diffusione dell'infezione da HIV, diventata una delle principali questioni sanitarie globali, è stata responsabile della morte di milioni di persone, soprattutto nelle parti del Mondo dove i benefici della ricerca scientifica e farmaceutica sono un privilegio per pochi.

Nonostante l'AIDS venne "scoperto" solo nel 1982, studi molecolari filogenetici indicano che l'HIV circolasse già tra gli esseri umani dai primi anni del '900, solamente in alcune popolazioni dell'Africa Centrale ed Occidentale (7). La pandemia di cui si parla al giorno d'oggi potrebbe essere emersa proprio da queste popolazioni intorno alla metà del XX secolo a causa di un aumentato e più facile accesso ai trasporti, dell'avanzamento del processo di globalizzazione e di altri cambiamenti sociali su cui non ci si sofferma.

I dati del *Joint United Nations Programme on HIV & AIDS* (UNAIDS) sull'epidemia di HIV e AIDS nel mondo, stimano che nel 2020 a fronte di 37,7 milioni di persone che vivono con il virus, ci siano state 1,5 milioni di nuove diagnosi. Dei 37,7 milioni di persone che vivono con l'infezione da HIV, 36 milioni sono adulti e 1,7 milioni sono bambini con meno di 15 anni (8) (9).

Il numero delle nuove diagnosi è diminuito nel tempo passando dal picco del 1997 con 3 milioni di nuove infezioni a 1,5 milioni nel 2020. Ogni settimana vengono diagnosticate circa 5000 nuove infezioni da HIV tra giovani donne (15-24 anni); tra gli adolescenti dei Paesi dell'Africa Sub-Sahariana 6 nuove diagnosi su 7 riguardano ragazze (15-19 anni).

Alla fine di dicembre 2020, 27,5 milioni di persone con l'HIV hanno avuto accesso alle terapie antiretrovirali. Nel 2020, l'85% delle donne in gravidanza ha avuto accesso alle terapie antiretrovirali per prevenire la trasmissione del virus al nascituro (10).

Il numero di decessi per anno continua a diminuire, principalmente per effetto delle terapie antiretrovirali combinate, nel 2020 sono stati registrati 680.000 decessi (10).

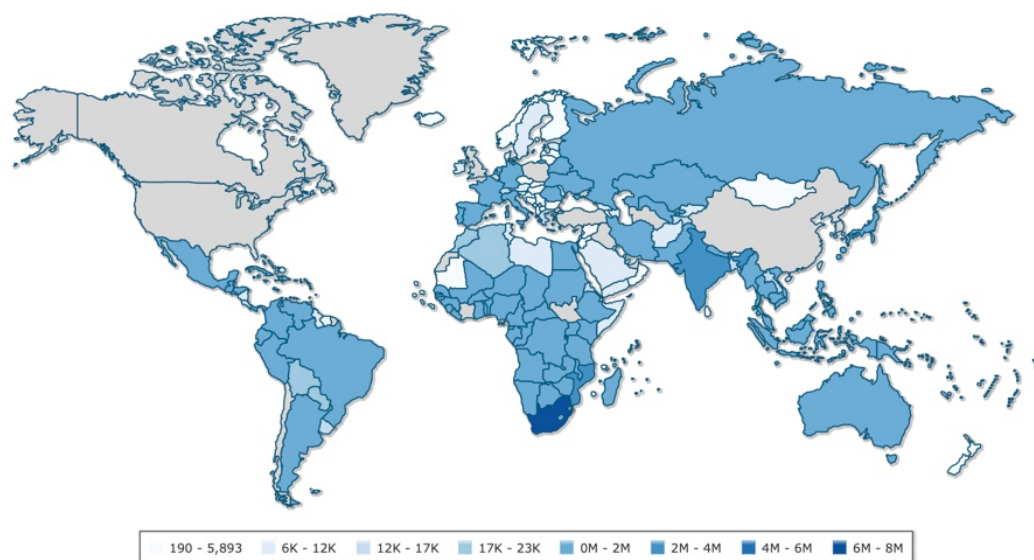


Figura II: L'infezione da HIV nel mondo.

Secondo il rapporto “HIV/AIDS *surveillance in Europe 2021*”, pubblicato a novembre 2021 dall’ECDC e dall’Ufficio Europeo dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2020, 46 dei 53 Paesi dell’OMS Europa hanno segnalato 104.765 nuove diagnosi di HIV, tra cui 14.971 dai Paesi di Unione europea (UE) e Spazio economico europeo (SEE).

I dati confermano una maggiore un’incidenza di nuove diagnosi di infezione da HIV nei Paesi orientali della Regione europea OMS (32,6 per 100 mila abitanti), seguiti da quelli occidentali e appartenenti alla UE/SEE (rispettivamente 3,7 e 3,3 per 100 mila abitanti), mentre nei Paesi centrali l’incidenza è stata di 2,3 per 100 mila abitanti.

Le modalità di trasmissione mostrano ampia variabilità geografica: la trasmissione sessuale tra i maschi (*men who have sex with men*, MSM) è la modalità principale nei Paesi di UE/SEE e in quelli occidentali della Regione europea, mentre i rapporti eterosessuali e l’uso di droghe iniettive rappresentano le modalità principali nei Paesi dell’Europa orientale (11).

Il Centro operativo AIDS (CoA) dell’Istituto Superiore di Sanità dal 1984 raccoglie i dati relativi alle notifiche di AIDS in Italia e dal 2008 i dati delle nuove diagnosi di infezione da HIV che dal 2012 sono a copertura nazionale. Il “Notiziario dell’ISS (Volume 34 – Numero 11 Novembre 2021) – Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2020” riporta i dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV e sui casi di AIDS segnalati in Italia aggiornati a dicembre 2020. Va sottolineato che i dati relativi al 2020 hanno risentito dell’emergenza COVID-19 in modi e misure che potranno essere valutati correttamente solo verificando i dati dei prossimi anni (12).

La sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV riporta i dati relativi alle persone che risultano positive al test HIV per la prima volta. I dati riferiti da questo sistema di sorveglianza indicano che nel 2020 sono state segnalate 1303 nuove diagnosi di infezione da HIV, pari ad un’incidenza di 2,2 nuovi casi per 100.000 residenti. L’incidenza di nuove diagnosi di HIV è in continua diminuzione dal 2012. Nel 2020, le incidenze più alte sono state registrate in Valle d’Aosta, Liguria, Provincia Autonoma di Trento e Lazio.

Nel 79,9% dei casi le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2020 sono maschi. L'età mediana è di 40 anni per entrambi i sessi e l'incidenza più alta si riscontra nelle fasce d'età 25-29 anni (5,5 nuovi casi ogni 100.000 residenti) e 30-39 anni (5,2 nuovi casi ogni 100.000 residenti).

Nel 2020 la maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è attribuibile a rapporti sessuali non protetti da preservativo, che costituiscono l'88,1% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 42,4%; MSM 45,7%). I casi attribuibili a trasmissione eterosessuale sono costituiti per il 59,4% da maschi e per il 40,6% da femmine. Sul totale dei maschi, il 57,3% delle nuove diagnosi è rappresentato da MSM.

Dal 2015 aumenta la quota di persone a cui viene diagnosticata l'infezione da HIV in fase avanzata di malattia, ovvero con bassi valori di linfociti CD4 o in AIDS. Nel 2020, il 41% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV aveva un numero di CD4 inferiore a 200 cell/ μ L e il 60% con un numero di CD4 inferiore a 350 cell/ μ L (13).

1.2 PANDEMIA DA SARS-CoV-2

1.2.1 Famiglia: Coronaviridae

I coronavirus appartengono alla famiglia *Coronaviridae*, un gruppo pleomorfo di virus a RNA che contengono peplomeri, o spinule (ossia strutture glicoproteiche presenti come protuberanze all'esterno del pericapside), a forma di corona.

Si tratta di virus con un diametro tra 60 e 220 nanometri, suddivisi in quattro generi in base alle diverse caratteristiche genomiche: *alpha*, *beta*, *gamma* e *delta*. Il nuovo SARS-CoV-2 è un *beta* coronavirus (1).

Ad oggi sono conosciuti altri sei tipi di coronavirus in grado di infettare l'essere umano: HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 prevalentemente a bassa patogenicità e SARS-CoV e MERS-CoV ad alta patogenicità (Tabella I).

	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Estimated R_0	2.5 ^{63,64}	<1 ⁶³	2.68 (95% CI, 2.48-2.86) ¹⁹
Host of virus	Natural host: Chinese horseshoe bats, ⁶⁵ intermediate host: masked palm civet, ¹¹ and terminal host: humans. ¹¹	Natural host: bats, ¹¹ intermediate host: dromedary camels, ¹¹ and terminal hosts: humans. ¹¹	Natural host: bats, ¹¹ intermediate host: pangolins, ¹⁵ and terminal hosts: humans. ¹¹
Virus transmission mode	Person-to-person transmission through droplets, ⁶⁶ opportunistic airborne transmission, ⁶⁷ nosocomial transmission, ⁶⁸ sporadic zoonotic transmission, aerosol transmission, ⁶⁹ and fecal-oral transmission. ⁶⁵	Respiratory transmission, ⁷⁰ sporadic zoonotic transmission, ⁶⁷ nosocomial transmission, ⁶⁸ via aerosols, ⁶⁹ and limited human-to-human transmission. ⁷¹	Person-to-person transmission through respiratory droplets, contact and fomites, ⁶³ zoonotic transmission, ⁷² nosocomial transmission, ⁹ fecal-oral transmission, and aerosol transmission is highly possible. ³⁴
Median incubation period	4.6 d (95% CI, 3.8-5.8 d). ⁶⁷	5.2 d (95% CI, 1.9-14.7 d). ⁶⁷	6.4 d (range, 0-24.0 d). ⁷³
Case-fatality rate	Worldwide (WHO): 9.6%, mainland China: 6.4%, and Hong Kong: 17%. ¹⁹	Worldwide (WHO): 34.5% and South Korea: 20.4%. ¹⁹	Wuhan, China: 3%. ⁶³

Abbreviations: CI, confidence interval; MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus; SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus; WHO, World Health Organization.

Tabella 1: Caratteristiche epidemiologiche di SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.

Studi condotti sul genoma virale hanno evidenziato che SARS-CoV-2, filogeneticamente parlando, è identico per l'80% a SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) e per il 50% a MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*), ossia i virus che hanno causato gli *outbreak* globali di casi di polmonite rispettivamente nel 2002-2003 e nel 2011.

SARS-CoV è comparso in Asia nel 2002 causando 8000 contagi e circa 800 decessi quindi con una mortalità del 10%; ad oggi sembra essere estinto.

MERS-CoV è comparso in Medio-Oriente nel 2011 dove ha causato circa 2500 contagi e 800 decessi, con un tasso di mortalità superiore al 35%; ad oggi si registrano ancora dei casi sporadici (1).

1.2.2 Caratteristiche strutturali

La parte esterna del virus è formata da un *envelope* (o pericapside) ellissoidale, costituito dal classico doppio strato fosfolipidico nel quale sono ancorate le glicoproteine S, M ed E.

All'interno della membrana è sito il nucleocapside, formato dal complesso RNA - proteina N. Il genoma è costituito da un singolo filamento di RNA a polarità positiva (ssRNA+) formato da 26-32 kilobasi codificanti per le quattro principali proteine strutturali (S, M, E, N) e per le proteine non strutturali.

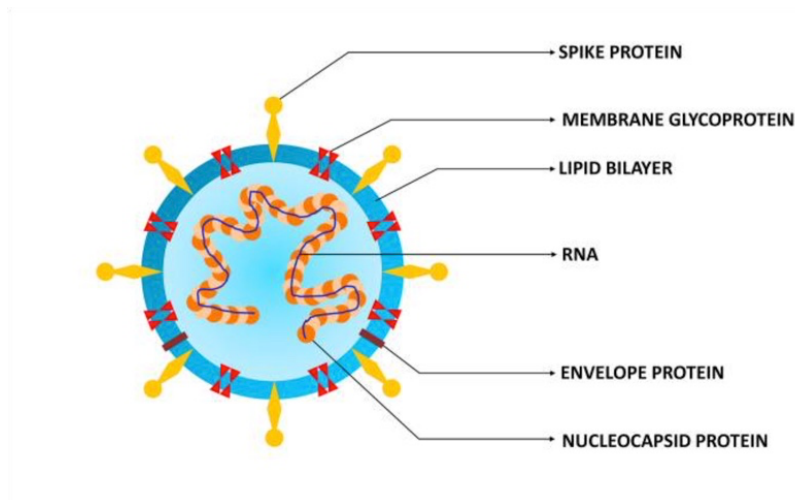


Figura III: Struttura di SARS-CoV-2.

Proteine strutturali:

- PROTEINA S: (*spike*), si tratta della glicoproteina transmembrana che conferisce al virus l'aspetto a corona; ha proprietà emoagglutinanti e di fusione, permette il legame del virus con l'*angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) e quindi l'ingresso del virus nella cellula. È formata da due subunità:
 - S1, media il legame con ACE2
 - S2, permette la fusione con la membrana cellulare.
- PROTEINA E: (*envelope*), proteina strutturale e stabilizzante.
- PROTEINA M: (*matrice*), localizzata a livello del pericapside, ha proprietà strutturali e permette l'assemblaggio dei nuovi virioni.
- PROTEINA N: (*nucleocapside*), interviene nel processo di replicazione del genoma.

Proteine non strutturali, coinvolte nella replicazione del virus:

- RNA polimerasi
- Proteasi
- Replicasi (14).

1.2.3 Origine

Per cercare di capire l'origine del virus si deve fare riferimento ad un report redatto dalla WHO e pubblicato nell'aprile 2021 (15), secondo il quale le ipotesi sulla nascita del virus sono quattro:

- Zoonosi con un ospite intermedio tra il primo animale infetto e l'essere umano (*spillover* indiretto),
- Zoonosi con salto di specie da un animale infetto all'essere umano (*spillover* diretto),
- Trasmissione del virus attraverso il cibo,
- Trasmissione del virus in seguito ad un incidente di laboratorio.

L'opzione proposta dal report come più realistica è la prima.

A sostegno di tale ipotesi, i risultati delle analisi bioinformatiche hanno indentificato un'identità del 96% (la più alta tra i genomi virali sottoposti a sequenziamento e paragonati con SARS-CoV-2) tra SARS-CoV-2 e il coronavirus SARS-simile che infetta i pipistrelli, denominato BatCoV RaTG13 (16).

Lo *spillover* diretto da pipistrello a uomo, tuttavia, sembra un'opzione improbabile se si considera che tra i genomi dei due virus permangono sostanziali diversità, in particolare a livello dei geni della proteina S, fondamentali per instaurare l'infezione nel pipistrello come nell'uomo.

L'ipotesi, di conseguenza, è che il passaggio di specie abbia coinvolto un ospite intermedio ad oggi identificato nel pangolino.

A sostegno di tale teoria, studi condotti su questi piccoli mammiferi abitanti l'Asia meridionale e l'Africa subsahariana hanno identificato una compatibilità genomica tra l'85% e il 92% tra i virus strettamente imparentati con SARS-CoV-2 che infettano suddetto animale e SARS-CoV-2 stesso. A rafforzare tale ipotesi contribuisce anche la similarità elevata per quanto riguarda la struttura della proteina S (17).

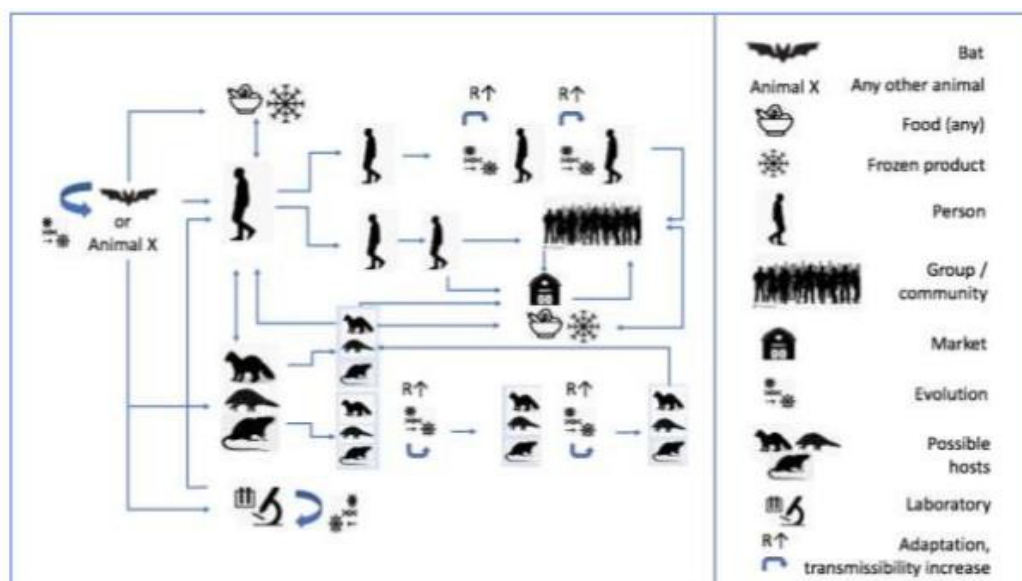


Figura IV: Ipotesi riguardo l'origine di SARS-CoV-2.

1.2.4 Trasmissione

La principale via di trasmissione è quella respiratoria attraverso le goccioline di saliva (*droplets* di dimensioni > 5-10 micrometri) rilasciate mentre si parla, respira, tossisce, starnutisce, all'interno delle quali sono veicolate le particelle virali, nel contesto dell'incontro diretto e ravvicinato con una persona infetta (18).

Il passaggio del virus attraverso superfici ed oggetti contaminati è possibile ma poco probabile: recenti studi parlano di meno di 1 contagio su 10.000 (19). Infine, è documentata anche la trasmissione transplacentare da madre a feto mentre sono escluse la trasmissione oro-fecale e sessuale (20).

Il periodo infettivo, nei soggetti sintomatici, coincide con la fase di manifestazione dei sintomi, i quali hanno inizio alla fine del periodo di incubazione, stimato tra i 2 e i 14 giorni con una media di 4 - 5 giorni dal contatto con il virus. Anche nel periodo pre-sintomatico il contagio è possibile, anche se meno efficace. Il virus può essere trasmesso anche da individui asintomatici: la contagiosità, infatti, è correlata alla carica virale e non alla severità di manifestazione della malattia (21) (22).

1.2.5 Varianti

Le varianti che, ad oggi, hanno suscitato maggior preoccupazione sono cinque: Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron, la maggior parte delle quali sono caratterizzate da mutazioni a livello del gene codificante per la proteina S. Il polimorfismo più diffuso è D614G, in cui si ha la sostituzione di un acido aspartico con una glicina, che a sua volta si traduce in un'aumentata trasmissibilità e affinità per ACE2 (23).

- Variante **Alfa** (Variante B.1.1.7) è stata isolata nel Regno Unito nel dicembre 2020 (per questo nota anche come SARS-CoV-2 VOC 202012/01 ossia *Variant of Concern*, anno 2020, mese 12, variante 01). Diversi studi hanno dimostrato una trasmissibilità del 50-75% maggiore rispetto al *wild type* (24).
- Variante **Beta** (Variante 501Y.V2, nota anche come B.1.351) è stata identificata in Sud Africa nell'ottobre 2020. È caratterizzata da una maggiore trasmissibilità ma soprattutto sembra aver sviluppato resistenza nei confronti di alcuni anticorpi monoclonali: questo può causare una riduzione dell'efficacia dei vaccini, per cui tale variante viene monitorata con attenzione (25).
- Variante **Gamma** (Variante P.1) è stata isolata in Brasile nel dicembre 2020. Gli studi hanno dimostrato una maggiore trasmissibilità e un maggior rischio di reinfezione (26).
- Variante **Delta** (Variante VUI-21APR-01 o B.1.617) è stata rilevata per la prima volta in India nell'ottobre 2020. È caratterizzata da una trasmissibilità più elevata e da un maggior rischio di ospedalizzazione rispetto alla variante Alfa (27).

Coronavirus variants of concern

Mutations are natural and to be expected in any virus. Several variants of SARS-CoV-2 have been detected

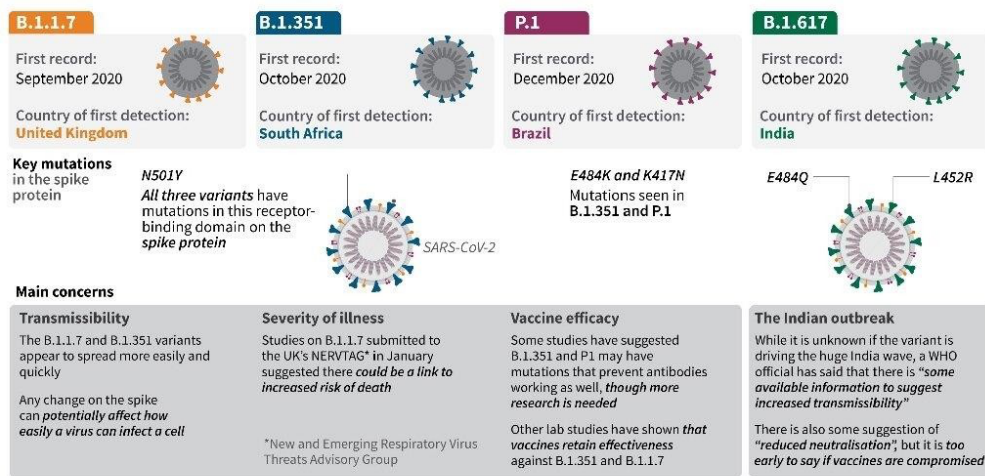


Figura V: Vecchie varianti di SARS-CoV-2

- Variante **Omicron** (Variante B.1.1.529) è stata isolata per la prima volta in campioni raccolti l'11 novembre 2021 in Botswana e il 14 novembre 2021 in Sud Africa. Dai primi studi è emerso che questa variante ha una maggior trasmissibilità rispetto alle precedenti e alcuni modelli matematici stimano che in pochi mesi potrebbe diventare la variante dominante. Per quanto riguarda la gravità dell'infezione, non ci sono ancora evidenze che l'infezione con Omicron causi una malattia più grave rispetto alle altre varianti. I dati preliminari suggeriscono che ci sia un tasso maggiore di ricoveri in alcuni Paesi dove sta circolando in modo massivo come il Sud Africa, ma questo potrebbe essere dovuto all'aumento complessivo delle persone infette piuttosto che alla specifica infezione con Omicron. Al momento non ci sono informazioni che suggeriscano che i sintomi specifici associati a questa variante siano diversi da quelli dovuti alle altre. I casi iniziali di infezione riguardano studenti universitari, persone giovani che tendono ad avere una malattia più lieve, ma per capire il livello di gravità dell'infezione causata da Omicron servirà più tempo (da alcune settimane ad alcuni mesi) (28) (29).

- Variante B.1.640.2 (VuM, *Variant under Monitoring*), è stata isolata il 9 dicembre 2021 dagli studiosi dell'Ihu Méditerranée Infection di Marsiglia da 12 pazienti di Forcalquier, nel sud della Francia. Gli esperti, dopo che lo studio degli scienziati francesi è stato pubblicato in *pre-print*, quindi non ancora convalidato da istituzioni scientifiche, si sono divisi nell'approccio alla mutazione e nella definizione della portata della minaccia che può comportare, con l'OMS che sta monitorando la situazione a distanza (30)

1.2.6 COVID-19

Patogenesi

Il meccanismo di infezione ha inizio con il legame della proteina S (*spike*) del virus al recettore ACE-2 della cellula ospite, espresso prevalentemente a livello alveolare (31). SARS-CoV-2 entra nella cellula tramite due meccanismi: per endocitosi o per fusione della membrana virale con la membrana della cellula, processo possibile grazie all'attivazione della serin-proteasi cellulare (TMPRSS2), che media la fusione.

A questo punto l'RNA del coronavirus si trova libero nel citoplasma e può utilizzare l'intero macchinario replicativo cellulare per tradurre il suo codice genetico nelle proteine virali. I ribosomi cellulari, infatti, processano l'RNA virale come se fosse un semplice mRNA autologo.

Le proteine strutturali S, E, M ed N vengono assemblate nel reticolo endoplasmatico ruvido mentre la genesi delle nuove particelle virali avviene nel reticolo plasmatico del Golgi.

Infine, i neo-virioni che escono dal reticolo plasmatico di Golgi fondono le loro vescicole con la membrana cellulare ed escono dalla cellula per esocitosi (32).

Soffermandosi sull'interazione del virus con il sistema immunitario dell'ospite, si è osservato che l'infezione da SARS-CoV-2 induce i fattori infiammatori a promuovere l'attivazione di macrofagi e cellule dendritiche. Le cellule presentanti l'antigene (*antigen presenting cells, APC*), una volta riconosciuti gli antigeni virali, li presentano ai linfociti tramite il complesso maggiore di istocompatibilità di tipo I e II (*major histocompatibility complex, MHC*),

appartenenti al sistema *human leukocyte antigen* (HLA). Viene stimolata in questo modo, l'attivazione dell'immunità umorale ed acquisita che esiterà nella produzione di citochine ed anticorpi (33).

La risposta dell'immunità cellulare è mediata soprattutto dai linfociti T CD4⁺ ma anche i linfociti T CD8⁺ hanno un ruolo fondamentale nel provocare la morte virale (34). I linfociti T CD4⁺ rilasciano citochine pro-infiammatorie quali IL-1, IL-6 e TNF- α , inoltre stimolano i linfociti B a produrre anticorpi virus- specifici. Oltre ad anticorpi e citochine la risposta umorale comprende anche l'attivazione delle proteine del complemento C3 e C5, che possiedono un ruolo essenziale nella risposta contro l'infezione (34).

Nei casi più severi di COVID-19, il virus raggiunge il tratto respiratorio inferiore ed infetta gli pneumociti di tipo II causando apoptosi delle suddette cellule e conseguente diminuzione della produzione di surfactante.

L'attivazione di macrofagi e neutrofili, inoltre, può innescare la sindrome da rilascio di citochine (*cytokine storm syndrome*, CSS), la cui patogenesi non è ancora chiara del tutto (35).

Tutti questi cambiamenti in senso patologico esitano in danno alveolare con conseguente collasso alveolare e inefficiente scambio di gas.

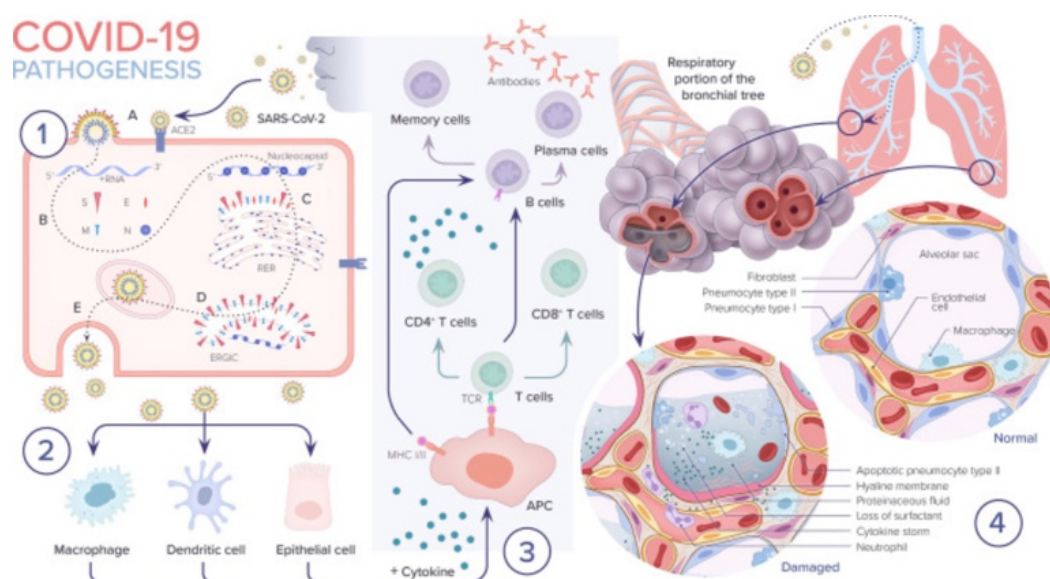


Figura VI: Immagine schematica della patogenesi di COVID-19.

Clinica

Numerose evidenze epidemiologiche dimostrano che un'elevata percentuale di pazienti (fino al 33%) contagiati da SARS-CoV-2 sviluppa un'infezione clinicamente asintomatica, soprattutto nelle fasce d'età più giovani. Recenti studi hanno dimostrato che i sintomi clinici insorgono, di media, 4 – 5 giorni dopo l'infezione, tuttavia il periodo di incubazione può durare dai 2 ai 14 giorni (36).

Circa l'80% dei pazienti sviluppa sintomi lievi, il 14% una malattia moderato-severa, il 4% una malattia critica e il 2% va incontro a decesso (37).

I sintomi riportati in letteratura sono molto eterogenei; i più comuni sono febbre, tosse, astenia e dispnea, i quali sono simili ai sintomi causati da altre infezioni virali come le influenze stagionali. I sintomi meno comuni sono mialgie, artralgie e sintomi gastrointestinali (nausea o vomito e diarrea). Anche anosmia e disgeusia (perdita di gusto e olfatto) sono stati riportati in pazienti con infezione da SARS-CoV-2(38). In particolare, uno studio cross-sectional ha dimostrato che frequentemente questi due sintomi precedono l'insorgenza delle altre manifestazioni sintomatologiche.

Symptoms	Percentage (%)
Fever	88.7
Cough	67.8
Fatigue	38.1
Sputum production	33.7
Shortness of breath	18.7
Myalgia or arthralgia	14.9
Sore throat	13.9
Headache	13.6
Chills	11.5
Nausea or vomiting	5
Nasal congestion	4.8
Diarrhea	3.8

Figura VII: Un elenco dei sintomi clinici più comuni dell'infezione da SARS-CoV-2 basato su uno studio cinese condotto su 1099 pazienti.

Nella malattia da COVID-19, quindi, si possono identificare tre fasi distinte, la cui *consecutio temporum* è molto variabile tra i pazienti infetti:

- Fase viremica, con sintomi di tipo influenzale
- Fase polmonare
- Fase iper-infiammatoria, con peggioramento del danno polmonare e possibile coinvolgimento multiorgano, a prognosi potenzialmente infausta.

1.2.7 Sindrome post-COVID-19

La sindrome post-COVID-19 è l'insieme delle conseguenze a lungo termine sulla salute causate dall'infezione dal SARS-CoV-2.

L'OMS ha stabilito come *cut-off* temporale la persistenza dei sintomi dopo quattro settimane dalla fase acuta di malattia (39).

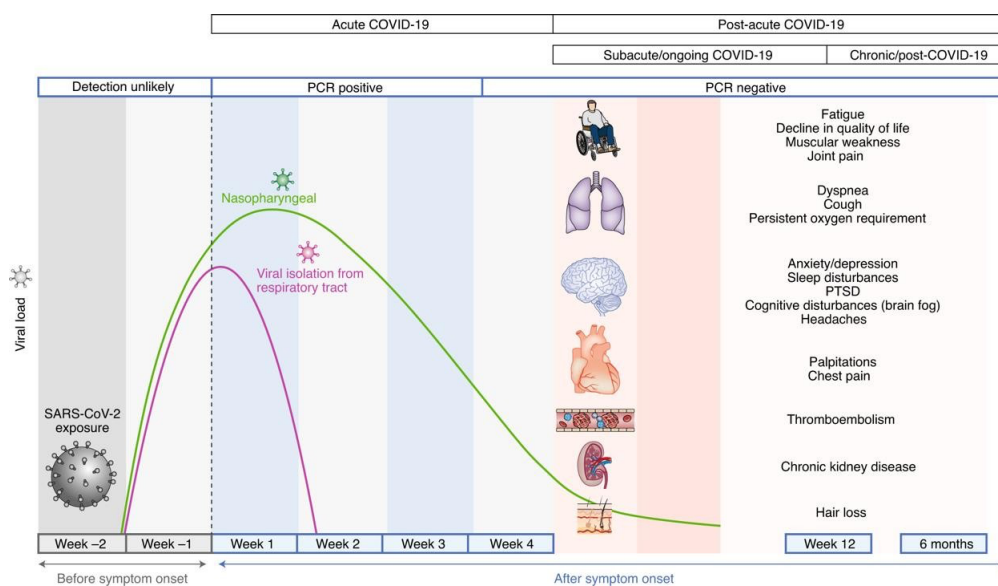


Figura VIII: Rappresentazione temporale della sindrome post-COVID-19.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità riporta che il 25% dei soggetti con COVID-19, indipendentemente dalla gravità della malattia avuta, manifesta sintomi persistenti a distanza di 4-5 settimane dal riscontro della positività e un paziente su dieci anche dopo 12 settimane (40).

L'Office for National Statistics del Regno Unito ha stimato una prevalenza del 13% di sintomatologia persistente a 12 settimane su un campione di oltre

20.000 persone (41). Un'ulteriore valutazione inglese, nell'ambito di un recente studio di comunità su un campione di 500.000 soggetti, ha mostrato una prevalenza di persistenza di almeno un sintomo a 12 settimane del 38% e fino al 15% se sono presenti almeno 3 sintomi. Tale studio ha preso in considerazione un pool maggiore di sintomi, con possibile maggiore capacità di individuazione dei soggetti affetti (42).

Gli studi che hanno valutato i soggetti dimessi da ricovero ospedaliero, con un quadro più grave della malattia in fase acuta, mostrano una prevalenza di sindrome long-COVID più elevata. In uno studio osservazionale americano, condotto su 488 pazienti e seguiti con *follow-up* telefonico a 60 giorni dalla dimissione, il 33% lamentava ancora disturbi (43). Il 76% di 1700 pazienti che erano stati ricoverati a Wuhan dichiarava ancora sintomi a 6 mesi dalla dimissione. Uno studio italiano, condotto su 143 pazienti dimessi, ha evidenziato come solo il 13% riferisca un recupero completo dopo 6 settimane dalla dimissione (44).

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche del Long-COVID sono variabili e, ad oggi, non esiste ancora un consenso univoco riguardo le sue caratteristiche.

Sono in corso diversi studi per poter definire al meglio questa nuova condizione. È stata riportata una grande variabilità di segni e sintomi che possono presentarsi sia singolarmente che in diverse combinazioni, essere transitori o intermittenti, oppure cambiare nel tempo. La frequenza di presentazione e di persistenza di queste manifestazioni non è ancora stata stabilita con certezza: si riportano i dati stimati ad oggi nella tabella (Tabella II).

Tra le manifestazioni sistemiche, il sintomo più riportato è l'astenia (15- 87%). Altri disturbi riscontrati con minor incidenza sono: artromialgie, anoressia e febbre.

Type, proportion, and duration of persistent COVID-19 symptoms*

Persistent symptom [¶]	Proportion of patients affected by symptom	Approximate time to symptom resolution ^Δ
Common physical symptoms		
Fatigue	15 to 87% [1,2,6,9,14]	3 months or longer
Dyspnea	10 to 71% [1,2,6-9,14]	2 to 3 months or longer
Chest discomfort	12 to 44% [1,2]	2 to 3 months
Cough	17 to 34% [1,2,9,12]	2 to 3 months or longer
Anosmia	10 to 13% [1,3-5,9,11]	1 month, rarely longer
Less common physical symptoms		
Joint pain, headache, sicca syndrome, rhinitis, dysgeusia, poor appetite, dizziness, vertigo, myalgias, insomnia, alopecia, sweating, and diarrhea	<10% [1,2,8,9,11]	Unknown (likely weeks to months)
Psychologic and neurocognitive		
Post-traumatic stress disorder	7 to 24% [6,10, 14]	6 weeks to 3 months or longer
Impaired memory	18 to 21% [6,15]	weeks to months
Poor concentration	16% [6]	Weeks to months
Anxiety/depression	22 to 23% [2,7,8,10, 12,13, 14]	Weeks to months
Reduction in quality of life	>50% [8]	Unknown (likely weeks to months)

Tabella II: Principali manifestazioni cliniche con relative percentuali della sindrome post-COVID-19 (45).

Considerando, invece, individualmente i diversi distretti corporei, si descrivono manifestazioni organo-specifiche (fig. IX) (46).

Symptoms of long-COVID

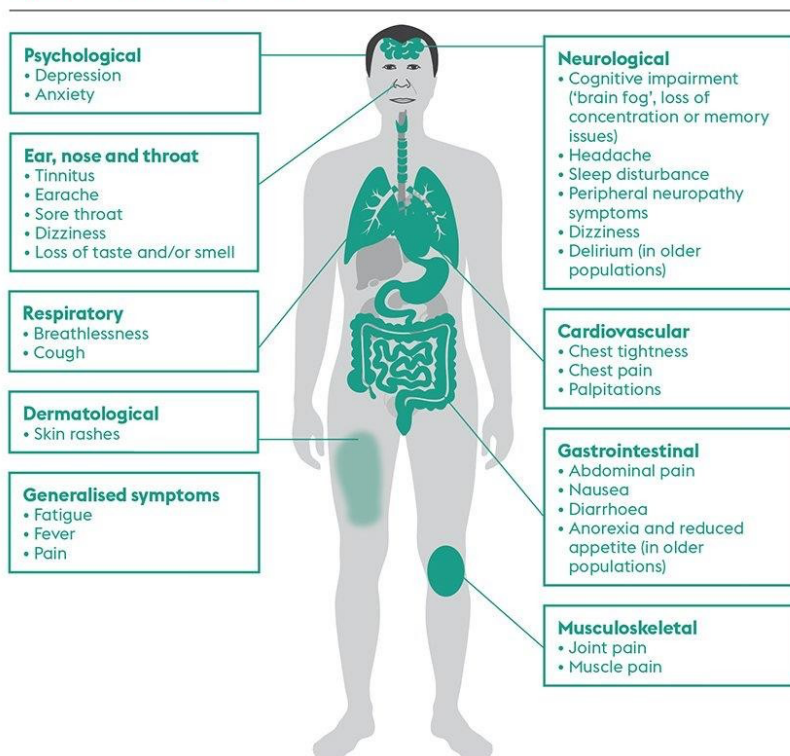


Figura IX: Manifestazioni organo-specifiche della sindrome post-COVID-19.

Patogenesi

I meccanismi patogenetici alla base della sindrome post-COVID-19 non sono stati ancora ben definiti. Sono state formulate alcune ipotesi a partire da numerose analogie con altre infezioni virali caratterizzate da sequele a lungo termine. Altre “*Post Viral Syndrome*” sono descritte in precedenza a seguito di infezione da altri coronavirus come SARS-CoV-1 e MERS-CoV (47), e da virus Ebola (48).

Ad oggi le teorie più accreditate per spiegare la comparsa di infezione sintomatologica a distanza di tempo dall’infezione da SARS-CoV sono (49) (50):

- tossicità diretta del virus nei tessuti infetti;
- disregolata attività del sistema immunitario: i pazienti con Long COVID mostrano concentrazioni sierologiche di citochine aumentate fino a 8 mesi dopo l’infezione (51);
- stato di ipercoagulabilità e trombosi che conducono a conseguente danno vascolare ed ischemia;
- alterazione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone associata all’interazione tra SARS-Cov2 e il recettore ACE2;
- esiti della *post-intensive care syndrome* nei pazienti dimessi dalla terapia intensiva;
- ME/CSF (*Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome*) disturbo complesso, caratterizzato da un senso di fatica persistente, dolori e alterazioni cognitive. L’eziologia è multifattoriale e una delle ipotesi è l’attivazione della malattia da parte dell’infezione virale;
- permanenza cronica del virus nell’organismo. Anche 6 mesi dopo l’infezione in alcuni soggetti è stata riscontrata la persistenza del virus in organi come linfonodi, fegato e intestino.

Non va tralasciato il fatto che molti pazienti soffrono di un deperimento generale dopo la malattia a causa di una riduzione importante della attività fisica dovuta ai sintomi e all'allettamento e a cambiamenti comportamentali, come l'isolamento forzato, che hanno condotto a sequele di carattere psicologico. L'insieme di questi aspetti può predisporre allo sviluppo della sindrome post-COVID-19.

1.2.8 PACS

Dall'inizio della pandemia ad oggi sono state utilizzate diverse definizioni per definire la sindrome post-COVID-19. Per fare chiarezza, in questa tesi si utilizza il termine *"Post Acute COVID-19 Syndrome"* o PACS per indicare un'entità patologica che causa la persistenza dei sintomi per più di 4 settimane dal momento dell'infezione e che è composta da due sottogruppi (52):

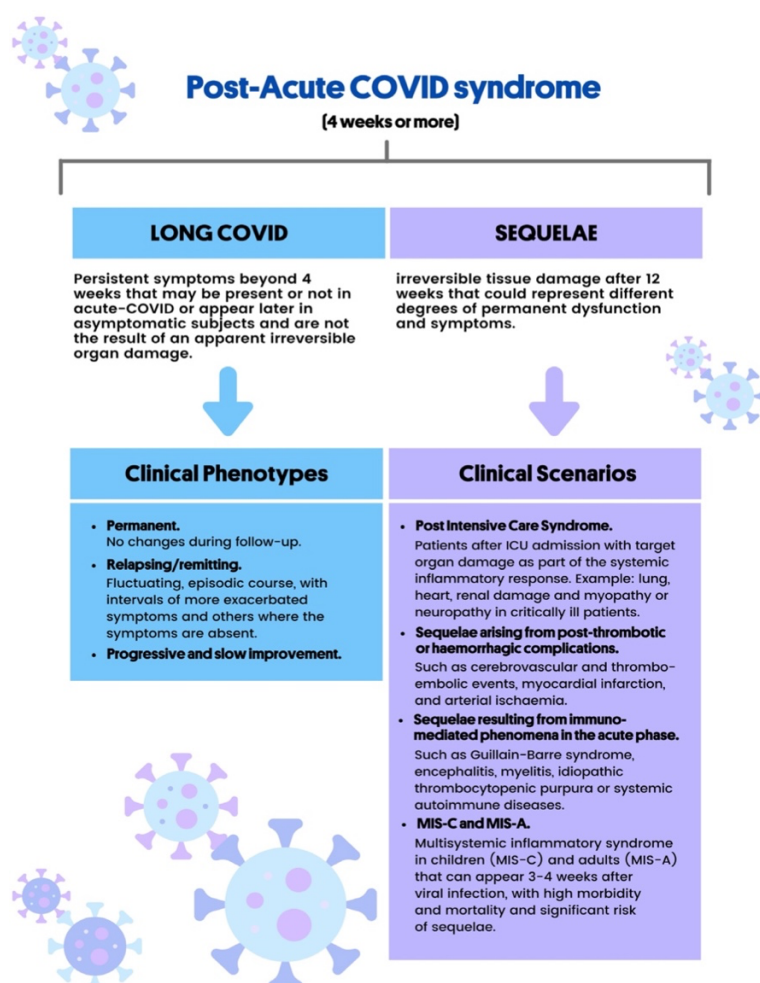


Figura X: Suddivisione schematica della PACS in Long-COVID e Sequelae.

- **Long-COVID:** indica la persistenza dei sintomi (i quali possono essere presenti ma anche assenti al momento dell'infezione) dopo 4 settimane dall'infezione;
- **Sequelae:** sta ad indicare la presenza di un danno tissutale irreversibile (e.g. un danno polmonare o renale acuto che esitano rispettivamente in fibrosi polmonare e insufficienza renale cronica) dopo 12 settimane dall'infezione, il quale potrebbe causare diversi gradi di disfunzione permanente e anche una sintomatologia associata.

Sebbene le cause esatte della PACS rimangano sconosciute, i cambiamenti fisiopatologici virus-specifici, le aberrazioni immunologiche e il danno infiammatorio in risposta all'infezione acuta sono stati proposti come possibili meccanismi sottostanti.

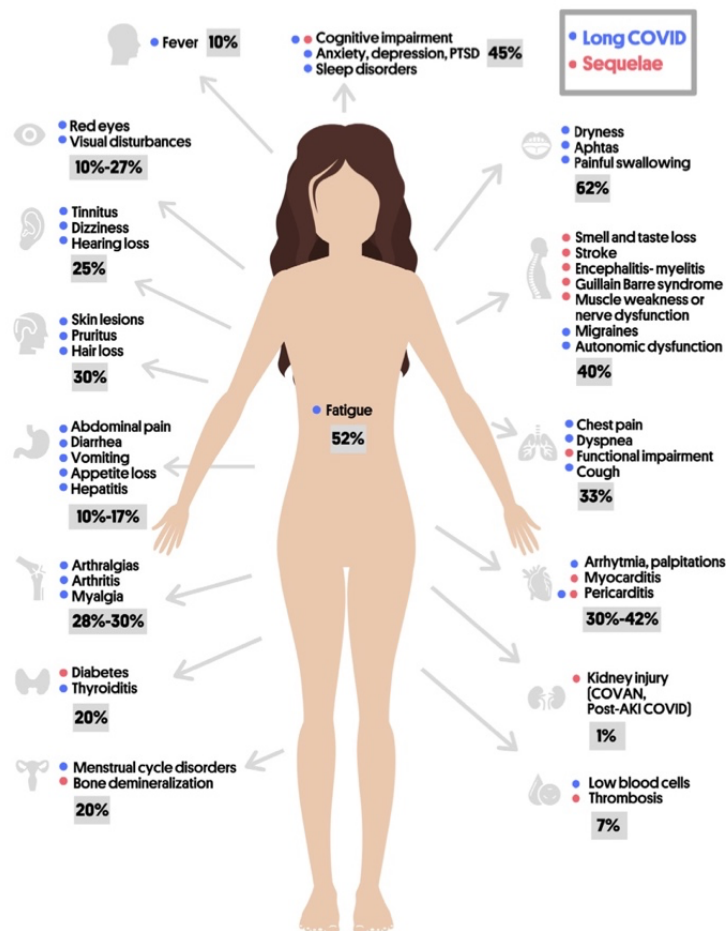


Figura XI: Presentazione clinica della PACS nel dettaglio.

Numerosi studi suggeriscono che fino al 10-15% di tutti i pazienti con COVID-19 può presentare una sintomatologia persistente della durata di settimane o addirittura mesi dopo l'infezione iniziale.

Vi è un'ampia eterogeneità nella prevalenza e nella presentazione clinica della PACS (fig. XI), sebbene i sintomi più frequentemente riportati siano affaticamento (52%), sintomi cardiorespiratori (30-42%) e neurologici (40%) (53).

1.3 IMPATTO DELLA PANDEMIA SULLA GESTIONE DELLE MALATTIE CRONICHE

Dalla fine di dicembre 2019, la pandemia da SARS-CoV-2 ha avuto un impatto importante sull'approccio e sulla gestione di diverse condizioni croniche, inclusa l'infezione da HIV. La pandemia, infatti, ha interrotto il normale *iter* diagnostico e terapeutico che in tanti anni il nostro SSN (Sistema Sanitario Nazionale) ha perfezionato in modo da garantire una qualità di vita superiore alle PLWH che vivono in Italia; allo stesso tempo, l'emergenza causata dalla pandemia da SARS-CoV-2 ha portato a una gestione *ad hoc* del COVID-19 nei PLWH.

L'infezione da SARS-CoV-2 può variare da una forma asintomatica o una forma con sintomi simil-influenzali lievi fino a forme caratterizzate da polmoniti gravi e insufficienza respiratoria tale da richiedere il ricovero in terapia intensiva.

La pandemia da SARS-CoV-2 ha reso ancora più importante tutte le attività finalizzate ad assicurare cure di alta qualità alle persone affette da malattie croniche. L'adeguata gestione delle cronicità, infatti, è fondamentale per contenere l'impatto dell'epidemia, che colpisce i pazienti cronici in misura maggiore; d'altra parte, l'impegno di tutto il SSN per la gestione dei malati di COVID-19 rischia di diminuire l'attenzione verso chi è affetto da cronicità o ha un rischio maggiore di svilupparne (54).

Un grande ospedale in Italia svolge in circa 3 mesi mediamente 40.000-60.000 prestazioni ambulatoriali. Una riduzione del 30%-50% si traduce in una sospensione/rinvio di circa 12.000-30.000 prestazioni (55).

La crisi ha interessato tutti i servizi sanitari essenziali specie i servizi di immunizzazione di routine – servizi di assistenza (70%); diagnosi e cura di malattie non trasmissibili (69%); pianificazione familiare e contraccezione (68%); trattamento per disturbi di salute mentale (61%); assistenza prenatale (56%); diagnosi e cura del cancro (55%) (55).

Prendendo in considerazione il diabete, ad esempio, la sospensione delle prime visite e delle visite di controllo può avere degli effetti particolarmente gravi, tanto nell'immediato quanto a lungo termine, determinando effetti a cascata come mancate nuove diagnosi (e quindi diagnosi tardiva), comparsa precoce di complicanze, con un forte impatto economico e sull'aspettativa di vita dei pazienti. Ciò causa oltre che il peggioramento della qualità della vita dei pazienti, un aumento della mortalità evitabile (56).

La sensazione di isolamento e la condizione di disagio psicologico hanno condotto spesso all'adozione di abitudini meno sane, con il 64% dei pazienti a livello globale che ha dichiarato di avere adottato un comportamento negativo:

- il 39% ha ridotto o interrotto la pratica di attività fisiche (in linea con il dato italiano)
- il 16% ha aumentato l'assunzione o iniziato ad assumere farmaci per dormire la notte (24% in Italia)
- il 15% ha aumentato l'assunzione o iniziato ad assumere farmaci per l'ansia o la depressione (17% in Italia)
- il 22% ha incrementato o iniziato ad avere abitudini alimentari poco sane (17% in Italia) (57).

1.4 INFEZIONE DA HIV

1.4.1 Famiglia: Retroviridae

I virus dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) sono due specie di Lentivirus (HIV-1 e HIV-2) che causano un'infezione la quale, se non trattata, provoca nel paziente la sindrome da immunodeficienza acquisita (SIDA in italiano, AIDS in inglese).

I Lentivirus, o *Lentivirinae*, a loro volta, sono un genere di virus che appartiene alla famiglia dei *Retroviridae* (58).

I *Retroviridae* sono una famiglia di retrovirus, ossia un gruppo di virus che utilizza la trascrittasi inversa per convertire il proprio genoma da RNA a DNA durante il proprio ciclo di replicazione virale, provvisti di *envelope* (o pericapside), con un capsido isometrico e con un genoma costituito da due molecole (sono gli unici virus con genoma diploide) di RNA monocatenario a polarità positiva (59).

In base alle conoscenze attuali, l'HIV è suddiviso in due ceppi: HIV-1 e HIV-2 (60).

L'HIV-1 è il virus che è stato inizialmente scoperto e definito sia LAV che HTLV-III: è più virulento, più infettivo ed è la causa della maggior parte delle infezioni da HIV a livello mondiale. È prevalentemente localizzato in Europa, America e Africa centrale.

HIV-2 presenta numerose somiglianze genomiche e detiene meccanismi patogenetici comuni con il *Simian Immunodeficiency Virus* – SIV; è meno virulento di HIV-1 e conduce ad AIDS più lentamente. Dal punto di vista evolutivo può essere considerato una tappa intermedia tra il SIV, adatto ad infettare i primati non umani, ed HIV-1, che rappresenta invece il virus pienamente evoluto ed in grado di causare un processo patogenetico nell'uomo. L'HIV-2 si trova perlopiù in Africa occidentale e Asia e determina una sindrome clinicamente più moderata rispetto al ceppo precedente (61).

1.4.2 Caratteristiche strutturali

Il virione di HIV ha una morfologia sferica con un diametro di circa 100 – 120 nm. È già stato detto che il virus è dotato di un *envelope* (o pericapside) formato da una doppia membrana proveniente dalla cellula che ha ospitato il processo di replicazione del virus. Oltre al pericapside è presente un capsid proteico di forma conoide che racchiude l'acido nucleico del virus e lo protegge dall'ambiente esterno.

Il pericapside ospita due glicoproteine di membrana di fondamentale importanza sia per la sopravvivenza del virus che per le strategie terapeutico-farmacologiche volte al controllo e alla soppressione dell'infezione: gp120 e gp41 (60).

Gp120 viene utilizzata da virus per trovare le cellule umane in grado di replicarlo: funziona come un recettore che aggancia HIV a determinate proteine presenti sulle cellule bersaglio (il recettore CD4⁺)

gp41 interviene quando HIV è già adeso alla cellula: fonde la membrana virale con la membrana cellulare e permette la penetrazione di HIV all'interno della cellula, per questo è denominata proteina di fusione.

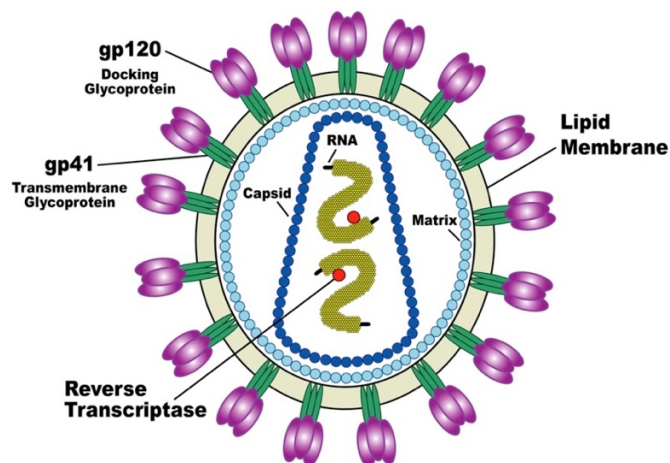


Figura XII: Struttura di HIV-1.

Il materiale genetico di HIV è costituito da due copie di RNA identiche a polarità positiva a singolo filamento (mRNA). I due filamenti singoli sono legati a due proteine basiche del peso di 7 e 9 kDa (p7 e p9). Tale complesso, insieme

agli enzimi della trascrittasi inversa (una DNA polimerasi RNA-dipendente), della proteasi e dell'integrasi, è contenuto in una sezione centrale della particella virale denominata core, la quale presenta una struttura cilindro/conica ed è costituita completamente da una sola proteina (p24).

Le copie di RNA non vengono tradotte direttamente nel citoplasma ma sono retroscritte da parte di una DNA polimerasi RNA-dipendente (ossia la trascrittasi inversa) presente nel virione in altrettante molecole di DNA bcatenario, che si integrano nel genoma della cellula ospite. Il DNA integrato viene successivamente trascritto ad opera della RNA polimerasi cellulare per la produzione delle proteine virali e dei filamenti genomici (62).

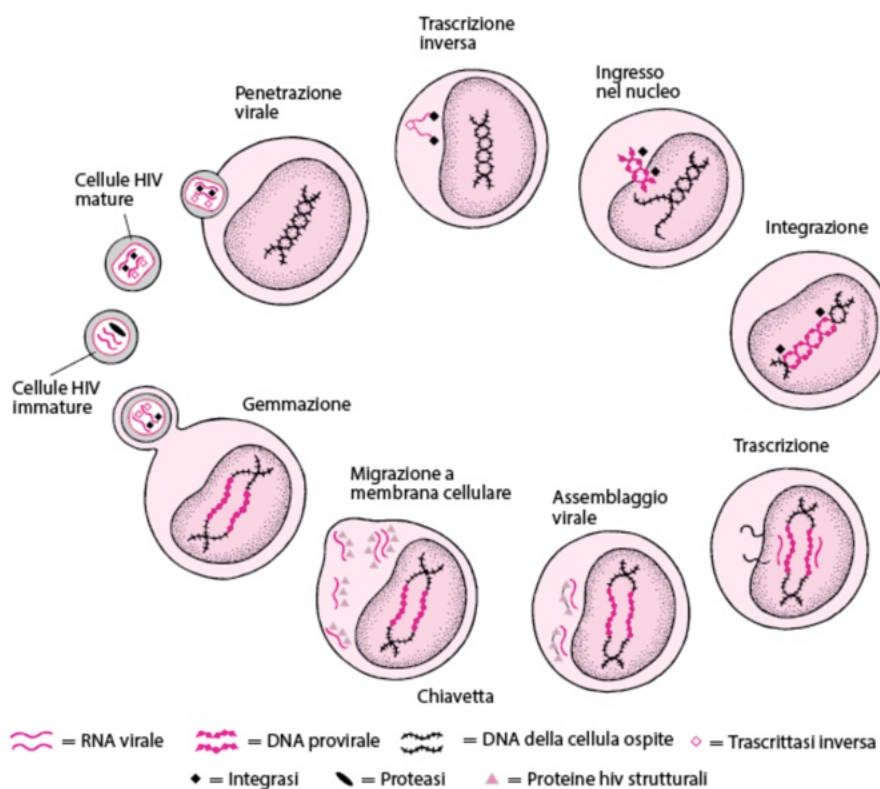


Figura XIII: Replicazione di HIV-1.

Il genoma di HIV è lungo 9,7 Kb e contiene i tre geni fondamentali per la replicazione del virus: gag, pol ed env.

Geni strutturali:

- *Gag e Pol* sono parzialmente sovrapposti e codificano per un'unica poliproteina che viene successivamente clivata, dando luogo alle due poliproteine gag e pol.

Il gene gag codifica le proteine virali che formano la matrice interna della particella virale matura.

Il gene pol codifica per gli enzimi virali quali la trascrittasi inversa, la proteasi e l'integrasi.

- *Env*, situato all'estremità 3', codifica per le proteine dell'*envelope*, che si trovano sulla superficie della particella virale e sono necessarie per il legame e l'ingresso all'interno della cellula ospite.

Oltre ai geni strutturali sono presenti almeno sei geni accessori addizionali: tat, rev, nef, vpr, vpx e vpu.

I prodotti genici di queste sequenze contribuiscono alla regolazione positiva o negativa dell'espressione genica e del ciclo vitale del virus (59) (63).

1.4.3 Origine

L'isolamento del primo virus non umano (cosiddetto simiano, che infetta i primati) legato a uno stato di immunodeficienza dalle cellule di un macaco rhesus (*Macaca mulatta*) nel 1985, alimentò le ipotesi che il virus responsabile dell'AIDS nell'uomo originasse dalle scimmie e pose fine alle pittoriche speculazioni sull'origine dell'HIV (per citarne una, sir Fred Hoyle, fisico, matematico, astronomo e scrittore britannico, sosteneva che l'HIV avesse un'origine extraterrestre) (64).

La sequenza genomica di SIV_{MAC} (*Simian Immunodeficiency Virus - Macaque*) coincide per il 75% alla sequenza nucleotidica omologa di HIV-2 e solo per il 40% a quella di HIV-1.



Figura XIV: Macaca mulatta.

Oltre a SIV_{MAC} furono isolati, in passato, altri due virus responsabili di uno stato di immunodeficienza nelle scimmie: SIV_{AGM} dalla scimmia verde africana (*Cercopithecus aethiops*), in Kenya ed Etiopia, e SIV_{MND} dal mandrillo selvatico (*Papio mandrillus sphinx*), autoctono in Gabon, Cameroon e Congo.

Analisi bioinformatiche svolte successivamente hanno concluso che le sequenze genomiche di SIV_{AGM} sono abbastanza simili, filogeneticamente parlando, sia a HIV-1 che ad HIV-2 da supportare la teoria di una relazione evuzionistica tra i virus umani e quelli dei primati (64).

1.4.4 Trasmissione

Le modalità principali di acquisire l'infezione da HIV sono tre:

- Trasmissione sessuale, include rapporti sia eterosessuali che omosessuali
- Trasmissione parenterale, è dominante tra le persone che fanno uso di droghe per via endovenosa (*People Who Inject Drugs, PWID*)
- Trasmissione perinatale.

L'importanza relativa di queste differenti modalità di trasmissione nella diffusione dell'epidemia da HIV varia geograficamente e si è evoluta nel corso del tempo (65) (66).

Trasmissione sessuale

Più dell'80% delle infezioni su scala mondiale si verifica in seguito a un rapporto eterosessuale e più del 50% delle persone che hanno l'HIV nel mondo sono donne. Queste statistiche riflettono la situazione nell'Africa subsahariana, che ospita la maggior parte della popolazione mondiale con HIV e dove la trasmissione eterosessuale è la principale causa dell'epidemia di HIV. Al contrario, più maschi che femmine sono infettati dall'HIV in altre parti del mondo. Ciò, in parte, riflette l'epidemia tra gli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM), che hanno una probabilità 19 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di avere l'HIV. In alcuni contesti ricchi di risorse, nonostante gli alti tassi di test e l'accesso alla terapia antiretrovirale (ART), l'incidenza dell'infezione da HIV tra gli MSM è aumentata mentre l'incidenza di altre modalità di trasmissione ha avuto una tendenza al ribasso. Ad esempio, negli Stati Uniti, il numero di infezioni da HIV di nuova diagnosi attribuite al contatto sessuale tra MSM è aumentato dal 2009 al 2018, mentre quelle attribuite all'uso di droghe iniettabili e al contatto eterosessuale sono diminuite. Alla fine del 2018, la trasmissione di MSM rappresentava il 69% delle infezioni da HIV di nuova diagnosi negli Stati Uniti (67).

Trasmissione parenterale

Al di fuori dell'Africa sub-Sahariana, l'uso di droghe per via endovenosa (*Injection Drug Use, IDU*) è responsabile di circa il 30% delle nuove diagnosi di HIV. In particolare, l'utilizzo di droghe per via endovenosa sta tuttora alimentando l'epidemia da HIV in Europa Centrale ed Orientale e in alcune nazioni dell'Asia.

Una meta-analisi nel 2008 ha esaminato il ruolo dell'IDU come causa di trasmissione dell'HIV in tutto il mondo. Stime di prevalenza di IDU potrebbero essere accertate per 61 paesi che contengono circa il 77 per cento della

popolazione mondiale. Le stime suggeriscono che 15,9 milioni di persone potrebbero iniettarsi droghe in tutto il mondo; il maggior numero di consumatori per via parenterale è stato riscontrato in Cina, Stati Uniti e Russia, dove le stime medie della prevalenza dell'HIV tra i consumatori per via parenterale erano rispettivamente del 12, 16 e 37%. Inoltre, la prevalenza dell'HIV tra i PWID era del 20-40% in cinque paesi e di oltre il 40% in nove.

Trasmissione perinatale

Ogni anno oltre due milioni di bambini nascono da donne con HIV. Questi bambini sono vulnerabili alla trasmissione dell'HIV in utero, alla nascita o attraverso il latte materno. La trasmissione da madre a figlio rappresenta il 90% delle infezioni da HIV tra i bambini di tutto il mondo. Nei paesi più colpiti al mondo, come nell'Africa subsahariana, dal 20 al 40% delle donne incinte ha l'HIV e un terzo dei loro bambini può essere infettato se non sono in terapia antiretrovirale (*AntiRetroviral Therapy*, ART). L'uso di antiretrovirali durante la gravidanza, al momento del parto e durante l'allattamento al seno può quasi eliminare la trasmissione e, negli ultimi anni, c'è stato un rapido aumento dei servizi per prevenire la trasmissione dell'HIV da madre a figlio. Ciò ha ridotto il numero annuale di nuove infezioni tra i bambini del 50% in tutto il mondo dal 2010. A livello globale, nel 2019, si stima che l'85% delle donne con l'HIV in gravidanza o che allattano ricevessero farmaci antiretrovirali per prevenire la trasmissione dell'HIV ai propri figli, rispetto a 50% nel 2010.

1.4.5 AIDS

Patogenesi

Lungo è stato lo studio della patogenesi dell'infezione da HIV e tutt'oggi ancora incompleto. L'alterazione immunologica più evidente del paziente in AIDS è la riduzione dei linfociti T CD4⁺ (valore normale: 500-1200 cellule/mm³), cellula cardinale del sistema immunitario adattativo e bersaglio del virus, avente un ruolo centrale, attraverso la funzione *helper*, nell'allestimento delle risposte immuni specifiche adeguate alla lotta ai patogeni.

Alla dimostrata attività citolitica del virus sulle cellule CD4⁺ in vitro è stata inizialmente attribuita la principale capacità patogenetica dell'HIV. Altri

fattori, tuttavia, sono decisivi nel determinare la deplezione linfocitaria e la genesi dell'immunocompromissione.

La diversa storia naturale dell'infezione da HIV nell'uomo rispetto a quella del *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV), retrovirus analogo, nell'ospite naturale, che produce un'infezione cronica con alti livelli viremici e rara immunocompromissione; la frazione limitata di cellule infette rispetto alla popolazione linfocitaria CD4+ totale; il ruolo determinante dell'apoptosi dei linfociti T CD4+ non infetti nella deplezione linfocitaria e l'alterazione delle funzioni di tutti i compartimenti dell'immunità; sono tutti fenomeni che dimostrano come altri meccanismi patogenetici, secondari alla peculiare interazione tra HIV e organismo umano, abbiano un ruolo centrale nella storia naturale dell'infezione cronica da HIV (68).

L'infezione da HIV determina un'attivazione generalizzata del sistema immunitario, inizialmente efficace nel limitare la replicazione virale ma in seguito insufficiente a eliminare il virus, il quale, grazie alla sua estrema variabilità genetica ed antigenica e alla capacità di integrarsi nel genoma cellulare, evade dalla vigorosa risposta immune che si genera al suo ingresso.

La cronicizzazione dell'infezione e la persistente replicazione virale promuovono la cronicizzazione dell'immunoattivazione che, a sua volta, sembra favorire, attraverso l'alterazione della rete di interazioni tra compartimenti del sistema immune, la replicazione virale, la deplezione di linfociti T CD4+ e l'instaurarsi di uno stato infiammatorio sistemico.

Le cellule ospiti, suscettibili all'infezione da parte del retrovirus, nei quali esso è in grado di produrre un ciclo vitale produttivo, sono le cellule portatrici della glicoproteina di membrana CD4 che funziona da recettore per la glicoproteina virale gp120.

La presenza del recettore CD4 è condizione necessaria ma non sufficiente per l'ingresso del virus: affinché il virus entri nell'ambiente intracellulare è necessario il legame con i recettori per le chemochine CCR5 e CXCR4 che svolgono il ruolo di co-recettore.

Il co-recettore CXCR4 è espresso preferenzialmente sui linfociti T CD4+ sia *naive* che memoria, mentre il co-recettore CCR5 è espresso sui macrofagi e sulle cellule T CD4+ memoria, ma non sulle cellule T CD4+ *naive* (69).

CCR5 è il principale co-recettore del virus HIV-2, tanto che il bersaglio principale del virus HIV-2 è la cellula T CD4+ memoria (70).

Le cellule CD4+ sono:

- i linfociti T CD4+, tra cui vi sono le cellule *helper* o *inducer* e le cellule *suppressor* o regolatrici.
- le cellule del sistema monocito-macrofagico: i macrofagi ed i monociti del plasma, dei tessuti e del midollo osseo; i macrofagi alveolari; le cellule della microglia nel SNC; le cellule dendritiche del tessuto linfatico e delle mucose (71).

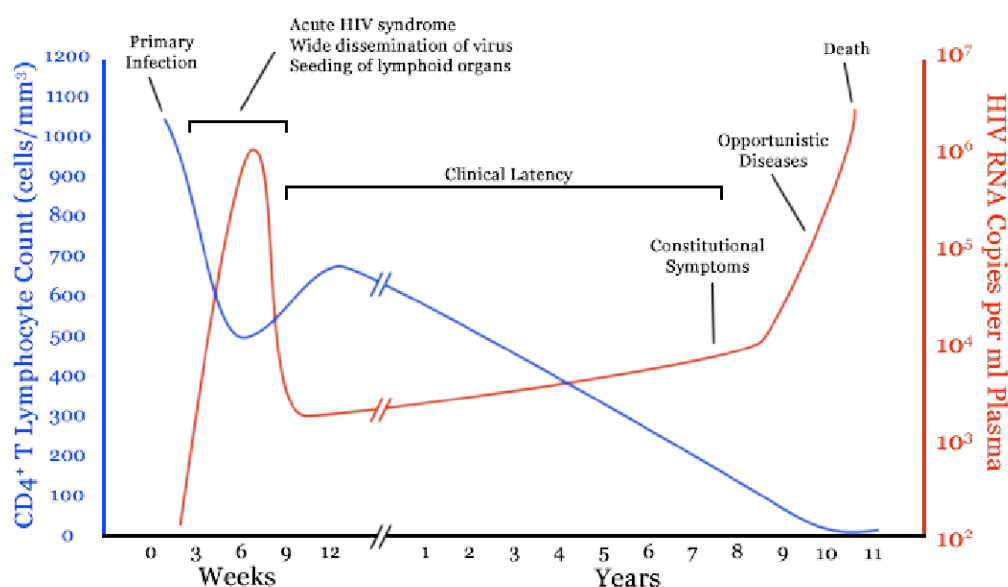


Figura XV: Andamento della carica virale e dei linfociti T CD4+ durante il decorso dell'infezione da HIV-1 (59).

L'interazione tra la proteina gp120 e il recettore di superficie CD4 è il primo passo del ciclo vitale del virus. L'ingresso all'interno della cellula può avvenire attraverso la fusione dell'*envelope* virale sia direttamente con la membrana

cellulare della cellula ospite, sia con le vescicole del sistema endolisosomiale dopo l'endocitosi del virione.

Dopo l'ingresso e la decapsidazione, l'RNA virale viene retrotrascritto in DNA ad opera della trascrittasi inversa RNA polimerasi e all'interno del nucleo viene integrato nel genoma cellulare grazie all'azione dell'enzima integrasi.

Il DNA provirale diventa il substrato per la trascrizione degli mRNA che codificano per la produzione delle proteine virali funzionali e strutturali e di nuove copie di RNA genomico. L'assemblaggio dei nuovi virioni avviene in prossimità della membrana cellulare dove, grazie al citoscheletro, sono state trasportate le proteine strutturali e funzionali del nucleocapside e, grazie al trasporto vescicolare, sono giunte le glicoproteine transmembrana dell'*envelope*. I virioni gemmano e vengono rilasciati nello spazio extracellulare pronti per infettare nuovi elementi cellulari (72).

La distruzione della cellula bersaglio avviene grazie alle proprietà citopatiche del virus. La morte della singola cellula può essere il risultato dell'accumulo intracitoplasmatico del DNA provirale non integrato o dell'inibizione della sintesi delle proteine cellulari indotta dal parassitismo virale. Le capacità citopatiche del virus sono anche evidenziate in vitro dalla formazione di sincizi cellulari, attraverso la fusione della membrana cellulare di cellule infette con quella di cellule CD4+ non infette, che ha come effetto la produzione di cellule giganti multinucleate (73).

Se l'effetto citopatico del virus è la prima spiegazione del declino dei linfociti T CD4+, vi sono altri meccanismi che contribuiscono alla deplezione linfocitaria. L'apoptosi, sia di cellule infette che di cellule non infette, sembra avere un ruolo centrale. L'attivazione del sistema immunitario, l'inibizione HIV mediata di segnali di sopravvivenza per le cellule T da parte di cellule di sostegno, i segnali indotti dal legame della glicoproteina gp120 o di immunocomplessi gp120-ab con il recettore CD4 della cellula, gli aumentati livelli plasmatici di TNF α : sono meccanismi che favoriscono l'attivazione della morte cellulare geneticamente programmata (74).

Avendo come cellula ospite una delle principali figure del sistema immunitario, l'HIV distrugge e rende disfunzionali i linfociti T CD4⁺.

Se l'aspetto più evidente dell'AIDS è il calo dei linfociti CD4⁺, misurazione quantitativa sensibile e specifica, indice di immunosoppressione, correlata dal punto di vista prognostico con il rischio di infezioni opportunistiche, l'alterazione della conta linfocitaria rappresenta solo un aspetto degli effetti indotti dal virus sul sistema immunitario e l'infezione citolitica della cellula bersaglio non spiega interamente la patogenesi dell'infezione.

L'HIV induce alterazioni della funzione immunologica delle cellule T CD8⁺, dei linfociti B, dei linfociti NK e delle cellule non linfoidi attraverso meccanismi che includono aumento del turn-over, attivazione, differenziazione e risposte di tipo omeostatico. Questi differenti meccanismi conducono a cambiamenti qualitativi in ogni popolazione cellulare del sistema immunitario tali da danneggiare la competenza immunologica nel suo complesso.

Già prima dell'isolamento dell'HIV nel 1983, alcuni studi avevano evidenziato come le caratteristiche fondamentali dell'AIDS risiedessero in una disfunzione coinvolgente le cellule T CD4⁺ e in una condizione di immunoattivazione sistemica e di disregolazione immunologica. Il verificarsi contemporaneo di attivazione policlonale dei linfociti B e di scarsa risposta anticorpale ad antigeni nuovi e già conosciuti, nonostante le cellule B non fossero ospiti dell'infezione, aveva suggerito che l'HIV fosse responsabile di effetti deleteri in ogni compartimento del sistema immune, soprattutto attraverso un'eccessiva ed aberrante immunoattivazione (75).

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Premesse

Dall'inizio della pandemia sono stati pubblicati diversi articoli scientifici sia su una presunta associazione tra l'infezione da HIV e un aumentato rischio di sviluppare un'infezione sintomatica da SARS-CoV-2, sia sulla prognosi sfavorevole della nuova patologia COVID-19 nei PLWH. Di contro, però, la maggior parte degli autori non sembra aver identificato nell'infezione da HIV un fattore di rischio per lo sviluppo di una forma severa di COVID-19; infatti si afferma che i fattori di rischio per lo sviluppo di polmoniti severe e di decesso collegati all'infezione da HIV siano gli stessi fattori di rischio che si osservano nella popolazione generale (*e.g.* anzianità, sesso maschile, comorbidità) e che l'HIV non giochi nessun ruolo nella fisiopatologia di COVID-19. Altri autori, invece, hanno notato che la linfopenia HIV-correlata può essere considerata perfino un fattore protettivo per quanto riguarda lo sviluppo di manifestazioni cliniche gravi durante il decorso di COVID-19.

Come si può capire, tale dibattito scientifico è ancora in corso e ad oggi la WHO include l'infezione da HIV, indipendentemente dalle diverse caratteristiche di questa condizione che affligge milioni di persone nel mondo, come un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di COVID-19 moderato/grave.

Per quanto riguarda il ruolo dei farmaci antiretrovirali nell'*outcome* clinico dei PLWH e COVID-19, risulta essere controverso e non è ancora stata trovata un'associazione, positiva o negativa che sia, della *combination antiretroviral therapy* (cART) con l'infezione da SARS-CoV-2. Alcuni degli studi condotti finora hanno stabilito la non efficacia degli inibitori della proteasi nella riduzione del rischio delle complicanze e nel miglioramento degli *outcomes* clinici.

In un recente studio pilota, l'esposizione a *tenofovir/emtricitabine* sembra accelerare la clearance virale nelle persone *senza* infezione da HIV ma i risultati non sono risultati conclusivi.

Un numero ancora minore di dati è disponibile per lo studio della prevalenza, dell'incidenza e delle caratteristiche della PACS tra i PLWH. Attualmente i

meccanismi fisiopatologici che contribuiscono all'insorgenza della PACS sono poco conosciuti e questa situazione costituisce una crescente preoccupazione nelle persone con infezione da HIV.

Nella popolazione HIV-positiva potrebbe esserci un aumentato rischio di PACS a causa di vari meccanismi fisiopatologici, quali l'infiammazione cronica, la disfunzione immunitaria e le alterazioni della risposta immunologica contro il virus SARS-CoV-2. Questi meccanismi potrebbero però svolgere un ruolo diverso a seconda della diversa tipologia dei soggetti con infezione da HIV considerati, per esempio soggetti con replicazione di HIV non controllata o soggetti con sistema immunitario gravemente compromesso.

Obiettivi

Considerando tali premesse, gli obiettivi del nostro lavoro sono stati:

- valutare i fattori di rischio associati allo sviluppo di una forma severa o grave di COVID-19 tra tutti i PLWH con viremia HIV non rilevabile presso l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale Università-Padova (Italia)
- valutare la prevalenza e i fattori di rischio associati allo sviluppo della PACS nella stessa popolazione.

3. MATERIALI E METODI

Reclutamento dei pazienti e disegno dello studio

È stato condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo che ha incluso tutti i pazienti con infezione da HIV adulti in cura presso l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale Università-Padova (Italia).

I criteri di inclusione nel reclutamento dei pazienti sono stati:

- assenza di vaccinazione per SARS-CoV-2
- HIV-RNA plasmatico < 40 cp/mL (copie/mL) da almeno 6 mesi
- diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 (effettuata con le tecniche di RT-PCR su tampone nasofaringeo e/o sierologia).

La durata dello studio è stata dal 20 febbraio 2020 al 31 marzo 2021 per l'inclusione dei pazienti e si è prolungata nei 6 mesi successivi per il *follow-up*.

Definizione dell'infezione da SARS-CoV-2

La diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 è stata ottenuta tramite:

- RT-PCR su tampone nasofaringeo (eseguito sia per la presenza di sintomi, sia ad ogni accesso all'ospedale durante il periodo dello studio)
- sierologia per SARS-CoV-2 (eseguita sistematicamente ad ogni accesso all'ospedale per i controlli clinici di routine).

Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico Scientifico (4933/AO/2020) e a tutti i pazienti è stato richiesto di firmare il consenso informato per la partecipazione allo studio.

Raccolta dei dati

Le informazioni su ogni paziente riguardo a:

- età
- sesso
- etnia
- anno della diagnosi di HIV
- pregresse infezioni opportunistiche maggiori o AIDS-definienti
- nadir dei linfociti T CD4⁺
- conta dei linfociti T CD4⁺ più vicini alla diagnosi di infezione da SARS-CoV-2
- valore dell'HIV-RNA plasmatico più vicino alla diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 (per quanto riguarda la diagnosi sierologica dell'infezione da SARS-CoV-2 asintomatica è stata considerata l'ultima conta dei linfociti T CD4⁺ e l'ultimo valore di HIV-RNA plasmatico disponibile)
- comorbidità:
 - ipertensione
 - diabete
 - obesità

- coinfezione con virus epatotropi – HBV e HCV –
 - cardiopatia ischemica
 - osteoporosi
 - insufficienza renale cronica
 - patologie neurologiche
 - patologie psichiatriche
 - cirrosi
 - cancro
 - patologie immunitarie
 - patologie polmonari
-
- elenco dei farmaci assunti dai pazienti
 - trattamento antiretrovirale
 - data dell'infezione da SARS-CoV-2 diagnosticata con RT-PCR o con sierologia
 - segni e sintomi dell'infezione da SARS-CoV-2
 - fenotipo clinico di SARS-CoV-2 responsabile dell'infezione:
 - necessità di ricovero
 - necessità di supporto di ossigeno
 - guarigione/decesso
 - presenza PACS e relativi sintomi

sono state raccolte dalle cartelle cliniche dei pazienti ricoverati per l'infezione da SARS-CoV-2 o dalle cartelle cliniche delle prime visite ambulatoriali nel caso di quei pazienti con coinfezione da HIV e SARS-CoV-2 che non hanno necessitato di ricovero ospedaliero. Tali dati sono stati raggruppati per rilevare le caratteristiche principali al momento della diagnosi di infezione da SARS-CoV-2.

Definizione degli *outcomes*

La *post-acute COVID-19 syndrome* (PACS) è stata definita come la persistenza di sintomi e/o di complicanze ritardate o a lungo termine presenti oltre le 4 settimane dall'infezione acuta di SARS-CoV-2.

Al fine di indagare la presenza o assenza di PACS, ai pazienti è stato esteso il *follow-up* fino a 6 mesi dopo la diagnosi di COVID-19 (l'ultimo paziente inserito nello studio ha terminato il periodo di *follow-up* il 30 Settembre 2021).

La gravità dell'infezione da SARS-CoV-2 è stata classificata come segue:

- infezioni asintomatiche
- casi di COVID-19 che non hanno richiesto il ricovero ospedaliero
- casi di COVID-19 che hanno richiesto il ricovero in ospedale a causa di segni e/o sintomi correlati all'infezione del virus SARS-CoV-2 (COVID-19 moderato/grave).

Ai pazienti asintomatici e/o lievemente sintomatici che sono risultati positivi ai tamponi nasofaringei è stato eseguito il *follow-up* tramite il servizio di telemedicina e sono stati rigorosamente monitorati in caso si rendesse necessario il supporto tramite l'ossigenoterapia o il ricovero in ospedale.

Infine, i pazienti che necessitavano di ossigenoterapia ma che allo stesso tempo non potevano essere ricoverati in ospedale a causa della carenza di posti letto, sono stati curati al proprio domicilio e sono stati monitorati quotidianamente con il servizio di telemedicina. Quest'ultima categoria di pazienti è stata inserita tra i soggetti con malattia COVID-19 moderata/grave.

Per valutare anche i potenziali effetti sulla gravità del COVID-19 e sullo sviluppo della PACS da parte delle variabili che non abbiamo preso in considerazione nello studio (come, ad esempio, i cambiamenti della gestione clinica del paziente durante il primo anno di pandemia, l'accessibilità alle cure

o la comparsa di nuove varianti di SARS-CoV-2 durante tutto il periodo dello studio), abbiamo suddiviso l'intero periodo dello studio in terzi, sapendo che: analgesici ed antipiretici sono stati somministrati solo ai pazienti non ricoverati per l'intero periodo dello studio mentre i pazienti ricoverati sono stati trattati con corticosteroidi più *remdesivir* ed eparina durante il secondo e l'ultimo terzile dello studio (è importante notare che, come da protocollo ospedaliero interno, all'epoca non venivano somministrati agenti immunomodulanti, come il *tocilizumab*, ai PLWH), mentre i trattamenti sono stati meno omogenei durante il primo terzile di studio. La disponibilità di posti letto e l'accesso alle cure erano al massimo della loro efficacia durante il secondo terzile di periodo dello studio, ossia quando la prima ondata stava concludendosi e prima dell'inizio della seconda ondata. La variante *alfa* di SARS-CoV-2 potrebbe aver rappresentato solo parte dei casi rilevati nel terzo terzile dello studio. Solo durante l'ultimo terzile si sono resi disponibili gli anticorpi monoclonali in ambito ambulatoriale.

Analisi statistica

Tutti i dati sono stati raccolti in un foglio di lavoro elettronico. I dati sono stati riportati come media (deviazione standard, sd), mediana (*range* interquartile, IQR) per variabili continue e numeri assoluti, (percentuale) per variabili categoriche, a seconda dei casi. Per le analisi sono stati utilizzati test non-parametrici (test U di Mann-Whitney, test Kruskal-Wallis, chi-quadrato e test esatto di Fisher). Sono stati calcolati l'*Odds Ratio* (OR) e l'intervallo di confidenza al 95% (95% CI) come misura dell'effetto per l'associazione del rischio.

È stata utilizzata una multinomiale multivariata e una regressione logistica binaria (metodo *standard entry*) includendo variabili significative all'analisi univariata (il livello di significatività è stato impostato come p-value <0.05). I dati sono analizzati tramite SPSS v27 (IBM Stat. Corp).

Quando è stata eseguita l'analisi statistica per valutare i fattori associati ad una forma grave di COVID-19, è stato deciso sia di confrontare tutti e tre i gruppi (asintomatico, sintomatico non richiedente ossigenoterapia e sintomatico con necessità di ossigenoterapia), sia di considerare solo i casi sintomatici.

4. RISULTATI

4.1 DESCRIZIONE DELLA COORTE

Della coorte di 1800 pazienti con infezione da HIV (PLWH) che frequentano regolarmente l'U. O. C. di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale Università-Padova (Italia), a centoventiquattro (124) pazienti è stata diagnosticata l'infezione da SARS-CoV-2 (prevalenza: 6,9%).

Tra questi, un soggetto non era in terapia antiretrovirale combinata (cART) e aveva una diagnosi di AIDS concomitante a quella di COVID-19, per questo è stato escluso dallo studio.

Tra i 123 pazienti risultati arruolabili per lo studio, 15 (12,2%) sono stati rilevati positivi all'infezione da SARS-CoV-2 mediante la sierologia (durante i controlli clinici di routine) e 108 (87,8%) sono stati trovati positivi tramite i tamponi nasofaringei.

Tra coloro che sono stati diagnosticati positivi all'infezione da SARS-CoV-2 con la tecnica PCR su tampone nasofaringeo, 103 sono stati rilevati durante il controllo clinico di routine, mentre 5 sono stati trovati positivi al pronto soccorso per l'insorgenza di insufficienza respiratoria.

Durante il periodo dello studio, nessuno dei pazienti ha ricevuto la vaccinazione per SARS-CoV-2.

Complessivamente, 98/123 persone (79,7%) erano maschi, 95 (77,2%) erano di etnia caucasica, l'età media e la conta dei linfociti T CD4⁺ alla diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, erano rispettivamente di 51 anni (40-58) e 560 cellule/mmc (444-780).

La durata media dell'infezione da HIV era di 12 anni (5-19). 24 (19,5%) soggetti avevano avuto almeno un episodio di AIDS in passato nella loro storia

clinica. Tutti i PLWH avevano un valore di HIV-RNA plasmatico < 40 cp/mL, come anticipato dai criteri di inclusione.

Per quanto riguarda le comorbidità, le più comuni erano: ipertensione (38, 30,9%), diabete (22, 17,9%) e sovrappeso/obesità (19, 15,4%).

Trentanove (39, 31,7%) soggetti erano fumatori attivi. Ventisette (27, 21,9%) e trentasei (36, 29,3%) presentavano anticorpi anti-HCV e anti-HBc rispettivamente, ma nessuno aveva virus epatitici replicanti. Diciannove individui (19, 15,4%) soddisfacevano i criteri per la definizione di politerapia (più di 5 farmaci non antiretrovirali al giorno). Ventiquattro (24, 19,5%) hanno avuto almeno un episodio di AIDS nella loro anamnesi.

Tra le 123 positività al SARS-CoV-2, 43 (35%) pazienti hanno presentato un'infezione asintomatica, 59 (48,0%) hanno sviluppato una forma di COVID-19 lieve che non ha richiesto il ricovero e 21 (17,1%) hanno avuto una forma di COVID-19 moderato/grave che ha richiesto il ricovero e il supporto con ossigenoterapia (a 8 pazienti, inoltre, è stato fornito un supporto di ossigeno a domicilio e sono stati quotidianamente monitorati dai servizi territoriali a causa della mancanza di posti letto durante lo *zenit* della prima ondata pandemica; tali pazienti sono stati conteggiati tra i casi moderati/gravi).

Cinque pazienti (5, 4,1%) tra i 21 PLWH ricoverati hanno necessitato il trasferimento in terapia intensiva e alla fine sono deceduti.

La (tabella III) riporta le caratteristiche demografiche, cliniche e viro-immunologiche della popolazione in studio stratificate secondo la gravità dell'infezione da SARS-CoV-2.

Variable	Asymptomatic infections (n=43)	Symptomatic infections not requiring hospital admission (n=59)	Symptomatic infections requiring hospital admission (n=21)	P
Age, years, median (IQR)	47 (40-55)	51 (40-58)	58 (41-65)	.007
Male sex, n (%)	32 (74.4%)	49 (83.1%)	17 (80.9%)	.560
Caucasian, n (%)	27 (62.8%)	51 (86.4%)	17 (80.9%)	.018
BMI, median (IQR)	25.8 (23.0-27.0)	25.0 (23.1-27.7)	26.0 (24.4-28.7)	.251
Number of comorbidities, median (IQR)	1 (0-2)	1 (0-2)	2 (0-4)	.473
Current smoker, n (%)	13 (30.2%)	17 (28.8%)	9 (42.9%)	.481
HIV infection, median years (IQR)	10 (4-16)	10 (5-17)	21 (12-27)	.004
Current CD4 count, median cells/mm ³ (IQR)	560 (440-777)	558 (469-780)	637 (281-836)	.961
CD4/CD8 ratio, median (IQR)	0.88 (0.56-1.12)	0.87 (0.64-1.10)	0.73 (0.30-1.1)	.961
CD4 count nadir, median cells/mm ³ (IQR)	367 (227-563)	368 (260-591)	203 (48-551)	.313
Previous AIDS episode, n (%)				
Any	6 (13.9%)	9 (15.2%)	9 (42.9%)	.013
Pulmonary	1 (2.3%)	3 (5.1%)	6 (28.6%)	.001
Type of cART, n (%)				
Mono-dual therapy	11 (25.6%)	18 (30.5%)	3 (14.3%)	
PI-based	3 (6.9%)	5 (8.5%)	4 (19.0%)	.421
INI-based	13 (30.2%)	14 (23.7%)	8 (38.1%)	
NN-based	16 (37.2%)	22 (37.3%)	6 (28.6%)	
Positive anti-HCV Ab, n (%)	11 (25.6%)	9 (15.2%)	7 (33.3%)	.180
Positive anti-HBc Ab, n (%)	13 (30.2%)	20 (33.9%)	3 (14.3%)	.236
Comorbidity, n (%)				
Obesity	7 (16.3%)	8 (13.5%)	4 (19.0%)	.823
Hypertension	11 (25.6%)	16 (27.1%)	11 (52.4%)	.065
Diabetes	4 (9.3%)	13 (22.0%)	5 (23.8%)	.190
Ischaemic heart disease	1 (2.3%)	4 (6.8%)	3 (14.3%)	.191
Osteoporosis	8 (18.6%)	2 (3.4%)	4 (19.0%)	.028
Chronic renal failure	2 (4.6%)	4 (6.8%)	1 (4.8%)	.883
Neurological disorders	4 (9.3%)	7 (11.9%)	3 (14.3%)	.831
Psychiatric disorders	6 (13.9%)	3 (5.1%)	5 (23.8%)	.056
Cirrhosis	3 (6.9%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	.135
Cancer	2 (4.6%)	4 (6.8%)	3 (14.3%)	.375
Immune disorders	1 (2.3%)	2 (3.4%)	1 (4.8%)	.873
Lung disorders	1 (2.3%)	3 (5.1%)	2 (9.5%)	.455
Polypharmacy, n (%)	2 (4.6%)	8 (13.5%)	9 (42.9%)	<.0005
Number of non-antiretroviral drugs, median (IQR)	1 (0-2)	1 (0-2)	4 (1-5)	.111
SARS-CoV-2 diagnosis, n (%)				
PCR-based	33 (76.7%)	54 (91.5%)	21 (100%)	<.0005
Serological	10 (23.3%)	5 (8.5%)	0 (0.0%)	
Calendar date of SARS-CoV-2 infection, n(%)*				
March - mid July 2020	3/33 (9.1%)	0/54 (0%)	3/21 (14.3%)	.329
Mid July- November 2020	4/33 (12.1%)	6/54 (11.1%)	1/21 (4.8%)	
December 2020-March 2021	26/33 (78.8%)	48/54 (88.9%)	17/21 (80.9%)	

Number of signs and symptoms, median (IQR)	0 (0-0)	3 (2-4)	4 (4-5)	NA
Signs and symptoms, n (%)				
Pharyngitis		13 (22.0%)	4 (19.0%)	
Olfactory dysfunction		19 (32.2%)	5 (23.8%)	
Gustatory dysfunction		19 (32.2%)	6 (28.6%)	
Fever		44 (74.6%)	20 (95.2%)	
Cough	0 (0%)	25 (42.4%)	16 (76.2%)	NA
Asthenia		29 (49.1%)	11 (52.4%)	
Dyspnoea		6 (10.2%)	15 (71.4%)	
Diarrhoea		6 (10.2%)	2 (9.5%)	
Arthromyalgia		15 (25.4%)	5 (23.8%)	
Headache		8 (13.6%)	6 (28.6%)	
COVID-19-related death, n (%)	0 (0%)	0 (0.0%)	5 (23.8%)	NA
PACS, n (%)	0 (0%)	10 (16.9%)	10/16 (62.5%)	NA

Legend: IQR, interquartile range; BMI, body mass index; cART, combination antiretroviral therapy; PI, protease inhibitors; INI, integrase inhibitors; NN, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; PACS, post-acute COVID-19 syndrome; NA, not assessed. *Among PCR-tested PLWH only (n=108). Kruskal-Wallis test and non-parametric t distribution test as for proper variable type were performed between the three groups...

Tabella III: Confronto tra i parametri demografici, clinici ed HIV-correlati dei PLWH raggruppati in base alla gravità del COVID-19.

4.2 PREVALENZA E FATTORI ASSOCIATI ALLO SVILUPPO DI UNA FORMA MODERATA/GRAVE DI COVID-19

Complessivamente, 21/123 (17.1%) PLWH hanno sviluppato una forma moderata/grave di COVID-19 e tutti e 5 i decessi si sono verificati in questo sottogruppo di pazienti.

La (tabella III) riporta il confronto tra i pazienti raggruppati per gravità clinica. Nel complesso, i tre gruppi di pazienti, divisi a seconda della gravità clinica di COVID-19, differivano in termini di età, etnia, prevalenza di osteoporosi, disturbi psichiatrici, politerapia ed episodi di AIDS nella storia clinica, nonché per la durata dell'infezione da HIV.

Nella popolazione in studio, la maggior parte dei casi asintomatici è risultata positiva all'infezione da SARS-CoV-2 nel corso di una sierologia a posteriori (tabella III). Sono stati rimossi, quindi, i casi asintomatici poiché le potenziali differenze nell'ospite e nei determinanti del virus che non sono state prese in considerazione nel nostro disegno di studio potevano differire significativamente tra le infezioni asintomatiche e quelle sintomatiche.

Rispetto ai casi di COVID-19 che non richiedevano ossigenoterapia e/o ricovero, i casi di COVID-19 moderato/grave hanno afflitto le categorie di pazienti (tabella III):

- più anziani
- con una storia più lunga di infezione da HIV
- con una maggiore prevalenza di comorbidità quali:
 - ipertensione
 - osteoporosi
 - politerapia
 - episodi passati di AIDS nella storia clinica.

È risultato, ancora, che le forme di COVID-19 moderato/grave hanno avuto più segni e sintomi alla diagnosi, come una maggiore frequenza di febbre, tosse, dispnea e una maggior probabilità di decesso. Le forme di COVID-19 moderato/grave, inoltre, hanno sviluppato più frequentemente la PACS come è visibile dai dati della tabella III.

All'analisi multivariata, dopo aver incluso variabili significative univariate (quali età, etnia, osteoporosi, politerapia, durata dell'infezione da HIV e precedenti episodi di AIDS nella storia clinica), solo la

politerapia

è risultata indipendentemente associata ad un aumentato rischio di un'infezione più grave da parte di SARS-CoV-2 (aOR 9,4 [1,4-64,7], $p=0,023$ per le forme di COVID-19 lievi rispetto alle infezioni asintomatiche e aOR 12,9 [1,8-94,4], $p=0,011$ per le forme di COVID-19 moderato/grave rispetto alle forme di COVID-19 che non hanno avuto la necessità di ricovero).

Il modello multivariato per i soli casi sintomatici, che includeva età, ipertensione, osteoporosi, disturbi psichiatrici, politerapia, durata dell'infezione da HIV e precedenti episodi di AIDS riguardanti le vie

respiratorie standardizzati per tutti gli episodi di AIDS della storia clinica del paziente come per i risultati delle univariate, ha identificato

i disturbi psichiatrici (aOR 5,97 [1,16- 30,69], p=0,033) e

la durata dell'infezione da HIV (aOR 1,08 [1,02-1,14], p=0,005)

come gli unici fattori indipendenti associati allo sviluppo di una forma di COVID-19 moderato/grave.

4.3 PREVALENZA E FATTORI ASSOCIATI ALLO SVILUPPO DI PACS

Tra i 75 PLWH che hanno manifestato un'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 e sono sopravvissuti, 20 pazienti (26,7%) hanno riportato la PACS a un tempo mediano di *follow-up* di 6 mesi dal momento dell'infezione.

I tre sintomi più comuni riportati per quanto riguarda la PACS sono stati:

- astenia (16, 80,0%)
- mancanza di respiro correlata allo sforzo (dispnea da sforzo) (10, 50,0%)
- cefalea ricorrente (5, 25,0%).

È importante segnalare che due pazienti con una forma lieve di COVID-19 hanno riportato importanti complicanze cardiovascolari: a uno è stato diagnosticato un infarto del miocardio 4 settimane dopo la risoluzione del COVID-19 (questo paziente immediatamente dopo la guarigione dal COVID-19 ha continuato a provare sintomi quali dispnea e dolore toracico) e uno ha sviluppato alterazioni persistenti del ritmo cardiaco.

In 3 pazienti (15,0%) è stata segnalata una significativa perdita di capelli (alopecia) con un impatto rilevante sulla qualità della vita; la perdita dell'olfatto (anosmia) è rimasta in 2 pazienti (10,0%) mentre 1 paziente presentava diarrea cronica.

Rispetto ai pazienti senza sequele correlate alla malattia COVID-19, i pazienti che alla fine hanno sviluppato PACS non differivano in termini di parametri demografici, clinici o viro-immunologici correlati all'HIV, ma differivano per una maggior prevalenza di (tabella IV):

- politerapia

- disturbi psichiatrici

- precedenti episodi di AIDS nella storia clinica

- una forma di COVID-19 più grave.

All'analisi multivariata, che includeva la gravità di COVID-19 (che richiedesse o non richiedesse il ricovero ospedaliero), i disturbi psichiatrici, la politerapia e i precedenti episodi di AIDS nella storia clinica, solo

la gravità di COVID-19

è risultata indipendentemente associata allo sviluppo di PACS (aOR 6.61 [1.74-25,20], $p=0,006$).

Variable	Post-COVID-19 syndrome (n=20)	No COVID-19-related sequelae (n=55)	P
Age, years, median (IQR)	53 (40-58)	53 (40-58)	.930
Male sex, n (%)	18 (90.0%)	43 (78.2%)	.249
Caucasian, n (%)	16 (80.0%)	47 (85.4%)	.571
BMI, median (IQR)	25.6 (23.6-28.0)	25.3 (23.1-28.4)	.741
Number of comorbidities, median (IQR)	1 (0-4)	1 (0-2)	.900
Current smoker, n (%)	7 (35.0%)	16 (29.1%)	.626
HIV length, median years (IQR)	12 (7-23)	11 (5-20)	.638
Current CD4 count, median cells/mm ³ (IQR)	580 (345-770)	558 (450-786)	.848
CD4/CD8 ratio, median (IQR)	0.82 (0.60-1.14)	0.87 (0.64-1.01)	.958
CD4 count nadir, median cells/mm ³ (IQR)	271 (45-595)	388 (261-607)	.260
Previous AIDS episode, n (%)	8 (40.0%)	9 (16.4%)	.032
Type of cART, n (%)			
Mono-dual therapy	3 (15.0%)	17 (30.9%)	
PI-based	1 (5.0%)	7 (12.7%)	.172
INI-based	6 (30.0%)	14 (25.4%)	
NN-based	10 (50.0%)	17 (30.9%)	
Positive anti-HCV Ab, n (%)	6 (30.0%)	9 (16.4%)	.195
Positive anti-HBc Ab, n (%)	3 (15.0%)	20 (36.4%)	.078
COVID-19 requiring hospitalization, n (%)	10 (50.0%)	6 (10.9%)	<.0005
Calendar date of SARS-CoV-2 infection, n(%)*			
March - mid July 2020	1/20 (5.0%)	1/50 (2.0%)	.258
Mid July- November 2020	3/20 (15.0%)	4/50 (8.0%)	
December 2020-March 2021	16/20 (80.0%)	45/50 (90.0%)	
Comorbidity, n (%)			
Obesity	2 (10.0%)	10 (18.2%)	.396
Hypertension	6 (30.0%)	16 (29.1%)	.939
Diabetes	3 (15.0%)	13 (23.6%)	.423
Ischaemic heart disease	1 (5.0%)	4 (7.3%)	.729
Osteoporosis	3 (15.0%)	2 (3.6%)	.083
Chronic renal failure	1 (5.0%)	4 (10.9%)	.433
Neurological disorders	3 (15.0%)	5 (9.1%)	.729
Psychiatric disorders	5 (25.0%)	1 (1.8%)	.001
Cirrhosis	1 (5.0%)	0 (0.0%)	.097
Cancer	2 (10.0%)	4 (7.3%)	.702
Immune disorders	0 (0.0%)	3 (5.4%)	.290
Lung disorders	3 (15.0%)	2 (3.6%)	.083
Polypharmacy, n (%)	7 (35.0%)	7 (12.7%)	.030
Number of non-antiretroviral drugs, median (IQR)	1 (1-5)	1 (0-2)	.790

Legend: IQR, interquartile range; BMI, body mass index; cART, combination antiretroviral therapy; PI, protease inhibitors; INI, integrase inhibitors; NN, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; PACS, post-acute COVID-19 syndrome. *Among PCR-tested PLWH only (n=70). Mann-Whitney U test and non-parametric t distribution test as for proper variable type were performed.

Tabella IV: Confronto tra i parametri demografici, clinici ed HIV-correlati tra i PLWH con o senza post-acute COVID-19 syndrome (PACS).

5. DISCUSSIONE

Nella nostra coorte di PLWH è emersa una prevalenza di infezione da SARS-CoV-2 del 6.9% e una prevalenza della PACS del 26.7%. La prevalenza assoluta di COVID-19 nei PLWH, inoltre, sembra che non sia poi così diversa dalla prevalenza di COVID-19 nel resto della popolazione. Ciò che è emerso, tuttavia, è che vivere con l'infezione da HIV sembra essere un fattore di rischio per:

- lo sviluppo di una forma più grave di COVID-19
- la probabilità di andare incontro a decesso a causa dell'infezione da SARS-CoV-2.

Nello studio che abbiamo condotto, considerando tutti i PLWH in cura presso l'Unità Operativa Complessa (U. O. C.) di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale Università-Padova (Italia) (1800 persone), è stata ottenuta una prevalenza di infezioni da parte del virus SARS-CoV-2 del 6.9% (123/1800) e una prevalenza di COVID-19 grave del 17.1% (21/123).

Si può desumere, di conseguenza, che i dati relativi alla prevalenza complessiva di infezioni del virus SARS-CoV-2 nella Regione del Veneto non differiscano significativamente tra i PLWH e la popolazione generale in Italia (6.9% vs. 6%), mentre la prevalenza delle forme di COVID-19 grave è risultata essere significativamente più alta tra i PLWH presi in considerazione nel disegno di studio e la popolazione generale in Italia (17.1% vs. 4.4%).

Tali considerazioni sembrano confermare il fatto che l'infezione da HIV sia a tutti gli effetti un fattore di rischio per l'acquisizione dell'infezione da SARS-CoV-2. La prevalenza di un decorso complicato di COVID-19 (*i.e.*, quei casi che hanno necessitato di ricovero ospedaliero) nelle persone che vivono con infezione da HIV (PLWH), infatti, varia dal 25% al 68%.

Nella nostra coorte, la maggior parte dei pazienti (82.9%) ha avuto una forma di COVID-19 da asintomatica a moderata ma che comunque non ha richiesto la necessità di ricovero. Il tasso di ospedalizzazione è risultato inferiore rispetto a quello riportato da altri autori, forse a causa di un diverso approccio alla malattia. Il *modus operandi* della U. O. C. di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale Università-Padova, infatti, è stato quello di trattare i pazienti immediatamente dopo la diagnosi di infezione di SARS-CoV-2 e di trattarli al proprio domicilio, riservando il ricovero ospedaliero solo a casi selezionati di COVID-19 moderato/grave. I pazienti, inoltre, sono stati monitorati dai servizi di telemedicina messi a disposizione dall'Azienda Ospedale Università-Padova, che vedevano impegnati sia uno specialista infettivologo sia un medico generico.

In due pazienti che presentavano diversi fattori di rischio per lo sviluppo di una forma grave di COVID-19 è stato utilizzato un trattamento preventivo con *bamlanivimab/etesevimab*, con un buon *outcome* clinico.

Il tasso di mortalità dello studio, infine, è stato il più basso finora descritto: il 3.6%.

All'analisi multivariata eseguita tra tutti i casi, è stato osservato che la politerapia è stato l'unico fattore significativamente associato ad un aumentato rischio di sviluppare una forma più grave di COVID-19. La politerapia, quindi, può essere considerata espressione di multimorbilità e, verosimilmente, può essere considerata ancora più sensibile della presenza di multimorbilità stessa.

Nei PLWH, considerando l'invecchiamento accelerato a cui sono soggetti e le terapie antiretrovirali che assumono quotidianamente, le multimorbilità rappresentano un problema clinico importante e giocano un ruolo più decisivo rispetto a quello che ricoprono nella popolazione generale della stessa età.

All'analisi univariata, anche l'età e l'etnia, come accade nella popolazione generale, sono state riconosciute come fattori di rischio per lo sviluppo di forme di COVID-19 più gravi. Sfortunatamente, però, tale associazione non è stata confermata all'analisi multivariata.

All'analisi multivariata eseguita solo per i casi sintomatici, sono stati identificati come fattori di rischio per lo sviluppo di forme gravi di COVID-19 sia i fattori attribuibili alla popolazione generale (*i.e.*, patologie psichiatriche), sia i fattori correlati unicamente all'infezione di HIV (*i.e.*, durata dell'infezione di HIV, aderenza alla ART). Nonostante il legame tra la presenza di patologie psichiatriche e la probabilità di sviluppare una forma più grave di COVID-19 nei PLWH meriti di essere ulteriormente approfondito, tale associazione era già stata individuata da precedenti studi osservazionali nella popolazione generale (le co-terapie potrebbero portare forse a una depressione della funzionalità respiratoria?).

Ad oggi, tuttavia, non esistono dati disponibili a supporto di questa ipotesi e nel corso di questo studio non è stato analizzato nel dettaglio ogni agente antipsichiatrico assunto dai pazienti.

Una seconda possibile spiegazione per l'associazione tra i disturbi psichiatrici e la probabilità di sviluppare una forma grave di COVID-19 è che i pazienti con comorbidità psichiatriche potrebbero non prestare la dovuta attenzione all'insorgenza di sintomi rilevanti dirimenti per l'infezione da SARS-CoV-2, potrebbero sottovalutare il rischio di malattia e quindi essere trattati poco o potrebbero addirittura arrivare in ritardo all'osservazione medica. Possiamo anche ipotizzare che i problemi di salute siano frequenti nelle persone con COVID-19 e che quindi ci potrebbe essere un'inversione di causalità tra le patologie psichiatriche e il COVID-19.

Per quanto riguarda i fattori HIV-specifici, la durata dell'infezione da HIV è risultata essere un fattore significativamente associato ad una più alta probabilità di sviluppare un COVID-19 grave. È ragionevole pensare che le persone che vivono con infezione da HIV da più tempo, anche se presentano una carica virale di HIV-RNA totalmente soppressa e una buona conta dei linfociti T CD4⁺, possano avere dei livelli maggiori di infiammazione e di disfunzione immunitaria tali da portarli a sviluppare una forma più grave di COVID-19 rispetto a chi presenta l'infezione da HIV da un minor tempo.

Nella nostra coorte di pazienti, i PLWH che sono andati incontro a decesso, oltre ad aver avuto tutti e cinque la diagnosi di COVID-19 in pronto soccorso, presentavano una durata di infezione da parte di HIV doppia rispetto ai casi

asintomatici o moderatamente sintomatici e si trattava di pazienti accumulati da una diagnosi tardiva di infezione con HIV (*i.e.*, con una conta di linfociti T nadir $CD4^+ < 350$ cellule/mmc). Oltre a ciò, tutti e cinque i suddetti pazienti giunsero all'osservazione medica in pronto soccorso con una polmonite da SARS-CoV-2 molto grave e svilupparono, durante il ricovero in terapia intensiva, infezioni batteriche e fungine multi-resistenti.

Un'interessante associazione con il rischio di sviluppare forme gravi di COVID-19, rilevata tuttavia solo all'analisi univariata, è stata la presenza di precedenti infezioni polmonari causate da AIDS. Questa associazione è stata stranamente osservata anche con altre condizioni virali, come ad esempio con la normale influenza, e potrebbe essere causata dalla presenza di polmoni "più fragili" in certi soggetti. Pertanto, anche se deve essere confermata su un numero maggiore di pazienti, dal momento che le precedenti infezioni polmonari causate da AIDS possono essere un *driver* per lo sviluppo di forme di COVID-19 più severe, sia le strategie di prevenzione (*i.e.*, vaccini) che il trattamento precoce (*i.e.*, ricoveri precoci e utilizzo di anticorpi monoclonali) dovrebbero essere saggiamente implementati nei PLWH con precedenti episodi di AIDS ad interessamento polmonare (*e.g.*, polmonite da *Pneumocystis jirovecii*).

Per quanto riguarda i farmaci antiretrovirali, non è stata rilevata alcuna differenza sostanziale che abbia giocato un ruolo nel decorso di COVID-19 tra i pazienti che stavano assumendo inibitori della proteasi *boosted* o agenti non-nucleosidici e altri regimi antiretrovirali.

Prendendo in considerazione i sintomi alla presentazione di COVID-19, è interessante notare che la febbre era presente nel 74.6% e nel 95.2% dei pazienti che non hanno e che hanno necessitato di ricovero ospedaliero, rispettivamente. Questa prevalenza sembra essere in contrasto con i dati provenienti da altre popolazioni di soggetti immunocompromessi, come ad esempio tra i pazienti con patologia oncologica, in cui la febbre è presente con una prevalenza del 59%.

Passiamo ora alla trattazione della *post.-acute COVID-19 syndrome* (PACS).

La prevalenza della PACS raggiunge il 32.6% nella popolazione generale ma i dati sulla sua reale prevalenza e sul fatto che i PLWH abbiano o meno una maggiore probabilità di sviluppare la PACS sono ancora sconosciuti. Per quanto a nostra conoscenza, questo è il primo studio che valuta la prevalenza e i fattori associati allo sviluppo della PACS nei PLWH.

Una persona su quattro (25%) nella coorte di pazienti coinvolti nello studio ha sviluppato la PACS. Anche se all'analisi multivariata la significatività non è stata mantenuta, nella nostra coorte, come nella popolazione generale, è sembrato che il numero dei sintomi e il livello di gravità di COVID-19 fossero associati allo sviluppo di PACS.

È interessante notare che due pazienti della coorte di PLWH, durante i primi tre mesi di *follow-up*, hanno sviluppato complicanze cardiovascolari (infarto del miocardio ed aritmia). È necessario chiarire se queste condizioni siano state causate dall'infezione di SARS-CoV-2 o se siano state solo una coincidenza. Devono essere prese in considerazione due ipotesi:

1. in primo luogo, è noto come le infezioni virali e la polmonite possano peggiorare la condizione cardiovascolare dei pazienti e possano causare nuovi eventi cardiovascolari, soprattutto nei soggetti ad alto rischio;
2. in secondo luogo, nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare preesistenti noti, la tempesta di citochine (*cytokine storm syndrome*, CSS) indotta dalla presenza nel corpo di SARS-CoV-2 può aver peggiorato ed accelerato il danno cardiaco e può aver provocato una cardiomiopatia da stress.

Anche l'effetto delle interazioni tra HIV e SARS-CoV-2 sull'infiammazione cronica, inoltre, è sconosciuto. Sono necessari ulteriori studi per verificare e rafforzare queste speculazioni.

È stato osservato che alcuni sintomi più di altri, quali:

- astenia
- artralgie

hanno maggiori probabilità di essere associati alla PACS e di persistere nel tempo.

Per quanto riguarda i parametri demografici, clinici o viro-immunologici correlati all'HIV, sembra che nessuno di questi abbia un impatto significativo sull'insorgenza della PACS, ad eccezione di:

- politerapia
- precedenti episodi di AIDS nella storia clinica
- forma più grave di COVID-19.

Tra questi tre fattori, all'analisi multivariata è stata confermata un'associazione significativa con la presenza di PACS solo per la severità di COVID-19. Questa associazione è già stata confermata nella popolazione generale mentre sono necessari ulteriori dati per quanto riguarda i PLWH.

La sorveglianza dell'insorgenza della PACS dovrebbe essere eseguita nei PLWH così come nella popolazione generale, poiché può influire in modo importante sulla qualità della vita. Il nostro studio ha dimostrato quanto sia importante il monitoraggio della PACS, specialmente per l'insorgenza di complicanze cardiovascolari, anche in quei pazienti in cui il COVID-19 ha avuto un decorso lieve.

Per quanto riguarda i punti a sfavore del nostro studio, sono presenti dei limiti che devono essere riconosciuti: la sua natura osservazionale, la mancanza di un gruppo di controllo (*e.g.*, sia un gruppo senza HIV sia un gruppo con HIV ma con un HIV-RNA non soppresso) e il basso numero di PLWH inclusi. A causa della piccola dimensione del campione e della natura osservazionale dello studio, inoltre, non siamo stati in grado di valutare adeguatamente il possibile impatto sul decorso clinico e sulla PACS delle varianti di entrambi i virus

(SARS-CoV-2 e HIV) e dei diversi trattamenti che si sono resi disponibili nel periodo di studio.

Un'ulteriore limitazione che non possiamo esimerci dal menzionare è il possibile *bias* dei pazienti che sono stati diagnosticati positivi all'infezione da SARS-CoV-2 dalla sierologia.

L'ultimo limite del nostro studio è che, a causa della natura del suo disegno, non siamo stati in grado di calcolare una dimensione del campione a priori per supportare statisticamente la potenza di alcune delle nostre analisi e i risultati dei nostri modelli di regressione sono comunque limitati dal basso numero di eventi rilevati nell'intero campione, come evidenziato dagli ampi intervalli di confidenza degli *odds ratio* che sono stati riportati.

In conclusione, prendendo d'esempio i nostri risultati, è necessario che vengano avviati ulteriori studi per confermare tali dati e per fornire ulteriori prove sulla prevalenza, sulle caratteristiche e sui fattori associati alla PACS nelle PLWH.

6. CONCLUSIONI

Dal presente studio sembrerebbe evincersi che la popolazione HIV in terapia antiretrovirale, in buon controllo viro-immunologico, risulta avere una evoluzione clinica di COVID-19 sovrapponibile alla popolazione generale; vivere con l'infezione da HIV, tuttavia, sembra che sia a tutti gli effetti un fattore di rischio per lo sviluppo di una forma di COVID-19 più grave e per la probabilità di andare incontro a decesso. La gravità del quadro clinico sembra correlarsi ai medesimi fattori di rischio della popolazione generale, quali la presenza di diverse comorbidity. Anche la prevalenza di COVID-19 tra la nostra coorte di PLWH e la popolazione generale è risultata essere la stessa ma la prevalenza di una forma di COVID-19 grave è circa quattro volte superiore tra i PLWH rispetto alla popolazione generale (4.4% vs 17.1%). È emerso, inoltre, che le forme di COVID-19 gravi nella nostra coorte si associano alla politerapia, alla presenza di concomitanti patologie psichiatriche e soprattutto alla durata dell'infezione da HIV (come si evince dal fatto che i pazienti deceduti nel nostro disegno di studio avevano tutti una durata di infezione da HIV doppia rispetto ai PLWH che hanno sviluppato un COVID-19 asintomatico o moderatamente sintomatico).

Per quanto riguarda la PACS, due pazienti hanno avuto complicanze cardiovascolari importanti e ciò sottolinea quanto sia importante il monitoraggio dei pazienti anche dopo la guarigione dell'infezione da SARS-CoV-2. È emerso, inoltre, che i fattori associati allo sviluppo della PACS sono la politerapia, la presenza di precedenti episodi di AIDS nella storia clinica e soprattutto la severità del COVID-19.

Rimane molto da studiare sui fattori fisiopatologici e clinici che determinano la comparsa di PACS in tale popolazione e su quale sia il migliore approccio diagnostico e terapeutico verso questa nuova entità patologica.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Mohamadian, Malihe et al. "COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis." *The journal of gene medicine* vol. 23,2 (2021): e3303. doi:10.1002/jgm.3303.
2. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
3. Centers of Disease Control (CDC), *Morbidity and Mortality Weekly Report – MMWR*, 4 luglio 1981.
4. Centers of Disease Control (CDC), *Morbidity and Mortality Weekly Report - MMWR* , 28 agosto 1981.
5. Kent A. Sepkowitz. *AIDS – the first 20 years*, *The New England Journal of Medicine*. 2001; 344
6. <http://www.avert.org/aids-history87-92.htm>
7. Joris Hemelaar, *The Origin and Diversity of the HIV-1 Pandemic*. Published: January 12, 2012 . DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.12.001> *Trends in Molecular Medicine*
8. UNAIDS – *Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic – 2021*
9. <https://www.epicentro.iss.it>
10. <https://www.epicentro.iss.it/aids/epidemiologia-mondo>
11. <https://www.epicentro.iss.it/aids/epidemiologia-europa>
12. <https://www.iss.it/malattie-infettive-centro-operativo-aids-coa>

13. <https://www.epicentro.iss.it/aids/epidemiologia-italia>
14. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insightson structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human corona- viruses. *Infect Genet Evol.* 2020 Nov;85:104502. doi: 10.1016/j.mee- gid.2020.104502. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798769; PMCID: PMC7425554.
15. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (PDF) (Report). World Health Organization (WHO). 24 February 2020. Archived (PDF) from the original on 29 February 2020. Retrieved 5 March2020.
16. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.*2020.
17. Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature [Inter- net].* 2020;(February). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020- 2169-0>.
18. Noorimotlagh Z, Jaafarzadeh N, Martínez SS, Mirzaee SA. A systematic review of possible airborne transmission of the COVID-19 virus (SARS-CoV-2)in the indoor air environment. *Environ Res.* 2021 Feb;193:110612. doi: 10.1016/j.envres.2020.110612. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33309820; PMCID: PMC7726526.
19. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]. Atlanta (GA):Centers for Disease Control and Prevention (US); 2020—. Science Brief: SARS- CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community Environments. 2021 Apr 5. PMID: 34009771.

20. E. A. Meyerowitz, A. Richterman, R. T. Gandhi and P. E. Sax, "Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors," *Annals of internal medicine*, 2020.
21. E. A. Meyerowitz, A. Richterman, R. T. Gandhi and P. E. Sax, "Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors," *Annals of internal medicine*, 2020.
22. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With
23. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, Hengartner N, Giorgi EE, Bhattacharya T, Foley B, Hastie KM, Parker MD, Partridge DG, Evans CM, Freeman TM, de Silva TI; Sheffield COVID-19 Genomics Group, McDanal C, Perez LG, Tang H, Moon-Walker A, Whelan SP, LaBranche CC, Saphire EO, Montefiori DC. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043. Epub 2020 Jul 3. PMID:32697968; PMCID: PMC7332439.
24. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, Pearson CAB, Russell TW, Tully DC, Washburne AD, Wenseleers T, Gimma A, Waites W, Wong KLM, van Zandvoort K, Silverman JD; CMMID COVID-19 Working Group; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Diaz-Ordaz K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021 Apr 9;372(6538):eabg3055. doi: 10.1126/science.abg3055. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33658326; PMCID: PMC8128288.

25. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, Bloom JD. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021 Mar 10;29(3):463-476.e6. doi: 10.1016/j.chom.2021.02.003. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33592168; PMCID: PMC7869748.
26. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, Crispim MAE, Sales FCS, Hawryluk I, McCrone JT, Hulswit RJG, Franco LAM, Ramundo MS, de Jesus JG, Andrade PS, Coletti TM, Ferreira GM, Silva CAM, Manuli ER, Pereira RHM, Peixoto PS, Kraemer MUG, Gaburo N Jr, Camilo CDC, Hoeltgebaum H, Souza WM, Rocha EC, de Souza LM, de Pinho MC, Araujo LJT, Malta FSV, de Lima AB, Silva JDP, Zauli DAG, Ferreira ACS, Schnekenberg RP, Laydon DJ, Walker PGT, Schlüter HM, Dos Santos ALP, Vidal MS, Del Caro VS, Filho RMF, Dos Santos HM, Aguiar RS, Proença-Modena JL, Nelson B, Hay JA, Monod M, Miscouridou X, Coupland H, Sonabend R, Vollmer M, Gandy A, Prete CA Jr, Nascimento VH, Suchard MA, Bowden TA, Pond SLK, Wu CH, Ratmann O, Ferguson NM, Dye C, Loman NJ, Lemey P, Rambaut A, Fraiji NA, Carvalho MDPSS, Pybus OG, Flaxman S, Bhatt S, Sabino EC. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021 May 21;372(6544):815-821. doi: 10.1126/science.abh2644. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33853970; PMCID: PMC8139423.
27. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C; Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021 Jun 26;397(10293):2461-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34139198; PMCID: PMC8201647.
28. <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>

29. <https://www.iss.it/cov19-omicron-cosa-sappiamo>

30. Euro Surveill 2022 Feb;27(6) doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.6.2200078. Investigation of outbreak cases infected with the SARS-CoV-2 B.1.640 variant in a fully vaccinated elderly population, Normandy, France, November to December 2021 Brice Mastrovito, Chloé Naimi¹, Leslie Kouam¹, Xavier Naudot², Lucie Fournier³, Guillaume Spaccaferri⁴, Jean-Christophe Plantier⁵, Anaïs Soares², Fabienne De Oliveira⁵, Marie Gueudin⁵, Véronique Jacomo², Céline Leroy⁶, Alice Moisan⁵, Mélanie Martel¹ Affiliations expand. PMID: 35144722.

31. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S (December 2013). «Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research». Antiviral Research. 100 (3): 605–14. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.028. PMC 3889862. PMID 24121034. See Figure 2.

32. Fehr AR, Perlman S (2015). «Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis». In Maier HJ, Bickerton E, Britton P (eds.). Coronaviruses. Methods in Molecular Biology. 1282. Springer. pp. 1–23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1. ISBN 978-1-4939-2438-7. PMC 4369385. PMID 25720466. See section: Virion Structure.

33. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal. (2020) 10:102–8. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.

34. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. Sci Immunol. 2020;5(48):eabd2071. doi:10.1126/sciimmunol.abd2071.

35. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. Microbiol Mol Biol Rev. (2012) 76:16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.

36. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):655- 662. doi: 10.7326/M20-6976. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481642; PMCID: PMC7839426.
37. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
38. Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalence of Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis of 27,492 Patients. *Laryngoscope*. 2021 Apr;131(4):865-878. doi: 10.1002/lary.29286. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33219539; PMCID: PMC7753439.
39. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Dec 18. (NICE Guideline, No. 188.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>.
40. World Health Organization. Health systems and policy analysis. Policy brief 39. In the wake of the pandemic. Preparing for Long COVID. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339629/Policy-brief-39-1997-8073-eng.pdf>.
41. Office for National Statistics (2021). Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/con->

ditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcorona-virusCOVID19infectionintheuk/1april2021 .

42. M. Whitaker et al., Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508 707 people (Imperial College London. 24 June 2021); <https://bit.ly/3jS3Cog>.
43. Chopra, V., Flanders, S. A. & O'Malley, M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-5661> (2020).
44. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 324, 603–605 (2020).
45. *UpToDate- Persistent Symptoms COVID-19*
46. [rcni.com/nursing-standard/newsroom/analysis/long-covid-range-of-symp-toms-and-how-to-help-your-patients-172666](https://www.rcni.com/nursing-standard/newsroom/analysis/long-covid-range-of-symp-toms-and-how-to-help-your-patients-172666).
47. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, Eyre L, Breen A, O'Connor R, Jones A, Sivan M. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2020 May 31;52(5):jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694. PMID: 32449782.
48. Brodin P (January 2021). «Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity». *Nature Medicine.* 27 (1): 28–33. doi:10.1038/s41591-020-01202-8. PMID 33442016. ^ Jump up to: a b.

49. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 1 aprile 2021;27(4):601–15.
50. <https://science.sciencemag.org/content/373/6554/491>.
51. Phetsouphanh C, Darley D, Howe A, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-moderate SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*; 2021. DOI: 10.1101/2021.06.01.21257759.
52. Post-Acute COVID Syndrome (PACS): Definition, Impact and Management. A Repost of the Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19 (GCMSC). June 2021. Members of the GCMSC Group: Gema M Lledó (invited contributor), Jacobo Sellares (invited contributor), Carlos Brotons, Mireia Sans, Juana M. Díez Antón, Julià Blanco, Quique Bassat, Adelaida Sarukhan, Magda Campins, Robert Guerri, José M. Miró, Silvia de Sanjose.
53. <https://www.isglobal.org/documents/10179/7860911/Report+Post-Acute+COVID+Syndrome/58bf2369-c977-4c0a-8fbf-054f2d8df719>
54. https://www.sanita24.ilsole24ore.com/pdf2010/Editrice/ILSOLE240RE/QUOTIDIANO_SANITA/Online/_Oggetti_Correlati/Documenti/2021/09/24/cittadinanza.pdf?uuid=AEBDvrk
55. <https://www.quotidianosanita.it>
56. Consequences of COVID-19 pandemic on healthcare services
Federica Galimberti, Serena Bonomi Boseggia, Elena Tragni SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

57. <https://medicoepaziente.it/2021/indagine-globale-limpatto-della-pandemia-sui-pazienti-con-malattie-croniche/>
58. Science. 1988 Jun 10;240(4858):1427-35. doi: 10.1126/science.3287617. Retroviruses H Varmus¹
Affiliations PMID: 3287617 DOI: 10.1126/science.3287617
59. Emanuele Fanales-Belasio^(a), Mariangela Raimondo^(b), Barbara Suligoi^(b) and Stefano Buttò^(a) *(a)Centro Nazionale AIDS, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy (b)Centro Operativo AIDS, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy* HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview /
60. Moroni Mauro, Esposito Roberto, De Lalla Fausto. Malattie infettive. Elsevier - 6a edizione. 2002; pp
61. Hughes A, Corrah T. Human immunodeficiency virus type 2 (HIV2). Blood Rev. 1990; 4(3):158-64. Review.
62. Haseltine A. Molecular biology of the human immunodeficiency virus type The FASEB Journal 1991; 5:2349-60.
63. Judie B. Alimonti, T. Blake Ball, Keith R. Fowke Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency. Journal of General Virology 2003; 84:1649–1661
64. Origin of HIV. *British Medical Journal* 1989; 298 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6683.1267> (Published 13 May 1989) Cite this as: *British Medical Journal* 1989;298:1267

65. Defining HIV-1 transmission clusters based on sequence data Hassan, Amin S.^{a,b}; Pybus, Oliver G.^c; Sanders, Eduard J.^{a,d}; Albert, Jan^{e,f}; Esbjörnsson, Joakim^{b,d,f} AIDS: June 1, 2017 - Volume 31 - Issue 9 - p 1211-1222 doi: 10.1097/QAD.0000000000001470
66. <https://www.salute.gov.it/portale/hiv/dettaglioContenutiHIV.jsp?lingua=italiano&id=5210&area=aids&menu=vuoto>
67. <https://www.epicentro.iss.it/aids/trasmissione>
68. Kent A. Sepkowitz, M.D. AIDS — The First 20 Years, The New England Journal of Medicine
69. Blanpain C, Libert F, Vassart G, Parmentier M. CCR5 and HIV infection. Receptors Channels. 2002; 8(1):19-31. Review.
70. Soares R, Foxall R, Albuquerque A, Cortesão C, Garcia M, Victorino RM, Sousa AE. Increased frequency of circulating CCR5+ CD4+ T cells in human immunodeficiency virus type 2 infection. J Virol. 2006; 80(24):12425-9.
71. Christina Gavegnano, Raymond F Schinazi. Antiretroviral therapy in macrophages: implication for HIV eradication. Antivir Chem Chemother. 2009; 20(2): 63–78.
72. Toshiyuki Goto, Masuyo Nakai, Kazuyoshi Ikuta. The Life-cycle of Human Immunodeficiency Virus Type 1. Micron 1998; 29(2/3):23-138.
73. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1993; 328(5):327-35.

74. G. Famularo, C. De Simone, S. Marcellini. Apoptosis: mechanisms and relation to AIDS. *Medical Hypotheses* 1997; 48: 423-429.
75. Moir S, Chun T, Fauci AS. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2011; 6:223–48.

RINGRAZIAMENTI...

Ai miei genitori, che mi hanno sempre sostenuto e mi hanno permesso di studiare, sciare e viaggiare in tutti questi anni

Ai miei fratelli, Marco e Cooper

A mio zio Alberto

Alle mie amiche e ai miei amici, con cui condivido il tempo dell'esistenza

A tutta la mia famiglia

A tutto il personale della U. O. C. di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda Ospedale Università-Padova, dove ho svolto il mio periodo di tesi.