

Italian Version

Tipo di Articolo: Articolo di Ricerca

Titolo dell'Articolo:

**IL RUOLO DELL'ALBUMINA NELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA IN
PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19**

Autori

**Samorindo Peci^{1*}, Lorenzo Grillo della Berta¹, Giacomo Caruso¹, Federica Peci² e
Rosjana Pica²**

¹Unità COVID, Ospedale Eugenio Morelli, Sondalo (SO) Italia

²Istituto San Celestino, Milano, Italia

***Corresponding author**

Samorindo Peci, Ospedale E. Morelli, Sondalo (SO) Italy; E-mail: info@samorindopeci.it

Email:

Author 1: info@samorindopeci.it

Author 2: lorenzo.grillodellaberta@asst-val.it

1. Abstract

L'albumina è la più abbondante proteina presente nel plasma. Un basso livello di albumina sierica è comune in molte malattie infiammatorie ed è un segno clinico significativo. Il presente studio analizza 50 pazienti in entrata al pronto soccorso dell'Ospedale Morelli di Sondalo, ospedalizzati a ridosso dell'insorgenza dei primi sintomi da COVID-19, per valutare i livelli di albumina nella risposta infiammatoria. I risultati ottenuti sono degni di nota e

aprono la strada a nuove considerazioni.

2. Parole chiave

COVID-19, SARS-CoV-2, Albumina, S-Alb, PCR, Proteina C Reattiva, Ferritina, Emogasanalisi, Trasfusione, Risposta infiammatoria, Integrazione.

3. Abbreviazioni

kDa: Kilo-Dalton; GH: Ormone della crescita; IL-6: Interleuchina-6; TNF- α : Fattore α di necrosi tumorale; Ca²⁺: ioni calcio; ROS: Specie reattive dell'ossigeno; NO: Ossido Nitrico; GMP: Guanosina 5'-monofosfato; EDRF: Fattore di rilassamento derivante dall'endotelio; PAF: Fattore di attivazione piastrinica; iNOS: Sintasi inducibile dell'ossido nitrico; RNA: Acido ribonucleico; mRNA: RNA messaggero; SARS: Sindrome respiratoria acuta grave; MERS: Sindrome respiratoria del Medio Oriente; COVID-19: Malattia da Coronavirus 2019; HSA: Albumina sierica umana; PCR: Proteina C Reattiva; aPTT: Tempo di Tromboplastina Parziale attivata.

4. Introduzione

L'albumina è la più abbondante proteina presente nel plasma, isolata per la prima volta nell'albume dell'uovo.

È una proteina a catena singola con un peso molecolare di 66 kDa composta da 585 aminoacidi che rappresenta oltre il 50% delle proteine del siero e rappresenta un importante componente del fluido interstiziale [1].

Tutte le proteine della famiglia dell'albumina sono idrosolubili, moderatamente solubili in soluzioni saline concentrate e subiscono denaturazione termica. Le albumine si trovano comunemente nel plasma sanguigno e differiscono dalle altre proteine del sangue in quanto non sono glicosilate. Le sostanze contenenti albumine, come l'albume, sono chiamate albuminoidi.

L'albumina viene sintetizzata dal fegato e la sua produzione è regolata principalmente dall'osmolarità e dalla pressione oncotica del liquido interstiziale dello spazio extravascolare epatico, ma viene anche influenzata da fattori ormonali, di fatti insulina, cortisolo e GH ne aumentano la sintesi, e citochine della fase acuta, come IL-6 e TNF- α , che ne diminuiscono i livelli di trascrizione. Una volta sintetizzata ha un'emivita di circa 20 giorni.

La concentrazione di albumina nel sangue (albuminemia) varia fra 3,5 e 5,0 g/dL e si misura con l'elettroforesi delle proteine. Per i bambini di età inferiore ai tre anni, l'intervallo normale è più ampio, 2,9-5,5 g/dL.

Le sue funzioni sono: (i) mantenimento della pressione oncotica liquido interstiziale, (ii) trasporto degli ormoni della tiroide, (iii) trasporto di altri ormoni, in particolare quelli liposolubili, (iv) trasporto degli acidi grassi liberi, (v) trasporto della bilirubina non coniugata, (vi) trasporto di molti farmaci (es. barbiturici), (vii) legame competitivo con gli ioni calcio (Ca²⁺), (viii) tamponamento del pH.

Il punto isoelettrico dell'albumina è 4,9.

La funzione principale e meglio studiata dell'albumina è il mantenimento della normale permeabilità capillare a macromolecole e soluti per effetto del legame con la matrice interstiziale e lo spazio sub-endoteliale, fondamentale per la stabilizzazione dei volumi intravascolari. L'albumina è importante nel mantenere in equilibrio la pressione oncotica, ovvero la pressione osmotica necessaria per la corretta regolazione degli scambi idrici tra il compartimento vascolare e il liquido interstiziale. Per effetto della sua elevata concentrazione e del suo peso molecolare, l'albumina è responsabile di circa il 70% della pressione oncotica del plasma [2]. La molecola dell'albumina è carica negativamente, come la membrana del glomerulo renale; la repulsione elettrostatica impedisce quindi, normalmente, il passaggio dell'albumina nell'urina. Nelle sindromi nefropatiche questa proprietà viene persa e si nota di conseguenza la comparsa di albumina nelle urine del malato. L'albumina, per questo, è considerata un importante marcatore di disfunzioni renali, che compaiono anche a distanza di anni.

Oltre a essere la proteina più presente nel sangue, l'albumina è il principale veicolo di altre proteine trasportate attraverso di esso: se viene escreta con le urine (dove in condizioni normali è praticamente zero), il calo di albumina nel plasma lo rende con meno proteine disciolte e meno colloidale, con una pressione oncotica che scende sotto il limite di 20 mmHg, travaso di fluidi ed elettroliti dai vasi ai tessuti con edema generalizzato (di solito a palpebre ed estremità nella fase iniziale, e vistoso nell'addome nei cali di pressione maggiori).

L'albumina svolge una potente attività antinfiammatoria grazie alla capacità di antagonizzare gli effetti dello stress ossidativo nell'organismo. L'importanza di questa funzione è confermata dal fatto che quando vi è una riduzione dei livelli di albumina plasmatica, le cellule producono elevate quantità di radicali di ossigeno, portando a una attivazione incontrollata delle cellule fino alla loro morte. In condizioni di stress ossidativo, l'albumina può subire un'ossidazione irreversibile, che altera le proprietà antiossidanti e alla fine provoca danni alle cellule e ai tessuti. È interessante, a questo proposito, che l'ossidazione dell'albumina inneschi delle "trappole extracellulari" dei neutrofili attraverso l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno (ROS) all'interno dei neutrofili, che alla fine si accumulano nei polmoni [3]. In contesti clinici associati a stress ossidativo e ridotti livelli di albumina, è stato rilevato un aumento del rischio di mortalità.

Importante è la sua azione antitrombotica e anticoagulante: l'azione antitrombotica dell'albumina sembra essere riconducibile alla combinazione tra i gruppi sulfidrilici dell'albumina e l'ossido nitrico (NO), con formazione di gruppi stabili S-nitroso-tiolic, che possiedono un'emivita maggiore rispetto all'NO. Tali addotti, che impediscono la rapida inattivazione dell'NO, hanno proprietà vasodilatatorie ed anti-aggreganti, con un meccanismo dipendente dal GMP ciclico. Studi condotti in vitro [4], suggeriscono che tali addotti siano in grado di esercitare funzioni sovrapponibili a quelle esercitate dal fattore di rilassamento derivante dall'endotelio (EDRF): (i) vasodilatazione significativa delle coronarie; (ii) incremento del flusso coronario meno pronunciato ma significativo; (iii) una vasodilatazione sistemica venosa ed arteriosa; (iv) inibizione dose-dipendente delle piastrine. Inoltre, la lunga emivita dei gruppi nitroso-tiolic è responsabile di una maggiore durata d'azione rispetto ad altri vasodilatatori di derivazione dell'NO, come il nitroprussiato di

sodio, la nitroglicerina e l'S-nitroso-cisteina. L'albumina interagisce con il fibrinogeno determinando una ridotta attività del fibrinogeno [5].

Diversi studi suggeriscono che l'albumina influisce sulla coagulazione del sangue. È stato dimostrato che l'albumina esercita un'azione anticoagulante grazie alla sua capacità di legare l'antitrombina, associata a una maggiore neutralizzazione del fattore di coagulazione Xa e al suo effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica [6], che potrebbe essere in parte attribuito alla sua capacità di legare l'acido arachidonico. Di conseguenza, le cicloossigenasi derivate dalle piastrine sono private del loro substrato e non possono formare l'agonista piastrinico, il trombossano A2. Inoltre, è stato dimostrato che l'albumina oltre a inattivare direttamente il trombossano A2, può legare il fattore di attivazione delle piastrine (PAF) con elevata affinità [7].

Un altro meccanismo attraverso il quale l'albumina può esercitare la sua azione antiaggregante potrebbe essere la sua capacità di indurre la sintasi inducibile dell'ossido nitrico nei macrofagi (iNOS) in modo dipendente dalla concentrazione. Questa induzione porterebbe a una maggiore formazione del potente inibitore piastrinico ossido nitrico (NO). Il legame della prostaciclina (PGI2), un inibitore dell'aggregazione piastrinica, all'albumina ne impedisce la degradazione [8]. Un maggiore legame di PGI2 a concentrazioni più elevate di albumina potrebbe innescare ulteriormente gli effetti anticoagulanti.

Un basso livello di albumina sierica è un segno clinico preoccupante. L'ipoalbuminemia è comune in molte malattie infiammatorie perché una maggiore permeabilità capillare può provocare la fuoriuscita di albumina nello spazio interstiziale. In passato, l'ipoalbuminemia era considerata un marker prognostico negativo, non solo nei pazienti con malattia epatica cronica, ma anche nei pazienti con infezioni da SARS e MERS [9, 10].

Due meccanismi principali agiscono nel ridurre la concentrazione sierica di albumina nei pazienti con grave infezione da COVID-19: (i) riduzione della sintesi di albumina a causa della ridotta assunzione di cibo - malnutrizione; (ii) inibizione della sintesi specifica di mRNA nei nuclei epatocellulari indotta dall'interazione diretta della cellula con le citochine della fase acuta.

La sintesi di albumina negli epatociti è sottoregolata a livello pretraduzionale dall'interazione diretta delle principali citochine della fase acuta che vengono rilasciate in circolo durante la tempesta di citochine indotta dagli effetti del SARS-CoV2 sui polmoni. Questo meccanismo contribuisce alla grave ipoalbuminemia che, combinata con massicce perdite di liquidi dovute alla febbre, è responsabile di ipovolemia grave e shock, comunemente osservati nei pazienti con COVID-19 in ambienti di terapia intensiva [11].

Partendo dall'assunto che, in qualsiasi condizione clinica, quando l'albumina nel sangue è inferiore a un determinato livello - che corrisponde a <35g/L - il rischio di trombosi arteriosa e venosa aumenta, i ricercatori hanno verificato questi dati nei pazienti COVID-19.

Nella loro indagine, *Huang et al.* hanno scoperto che esiste una relazione inversa tra il livello di albumina e il

rischio di morte nei pazienti COVID-19. Gli autori hanno riscontrato che livelli di albumina più bassi al momento del ricovero possono predire l'esito di COVID-19 indipendentemente da altri indicatori noti come la conta dei linfociti o le comorbidità. Lo studio retrospettivo ha rivelato che i livelli di albumina sierica inferiori a 35 g/L al momento del ricovero aumentavano indipendentemente il rischio di morte per COVID-19 di almeno 6 volte [12].

Uno studio italiano ha dimostrato che i pazienti affetti da COVID-19, soprattutto quelli gravi o che andavano incontro a complicanze trombotiche, avevano valori di albumina più bassi di 35 g/L [13].

La relazione tra ipoalbuminemia e ridotta sopravvivenza può avere diverse spiegazioni. In primo luogo, agendo come una proteina antinfiammatoria e antiossidante, l'albumina può proteggere dalla tempesta di citochine e dal conseguente collasso d'organo; in questo contesto, è interessante la relazione inversa tra i livelli sierici di albumina e troponina, suggerendo che l'albumina potrebbe esercitare una certa protezione contro il danno del miocardio. In secondo luogo, l'albumina racchiude proprietà anticoagulanti [14] e inibisce la coagulazione legata allo stress ossidativo e l'attivazione piastrinica [15].

Pertanto, l'impatto negativo dell'ipoalbuminemia sull'attivazione della coagulazione può essere un altro fattore responsabile della scarsa sopravvivenza; questo è suggerito almeno in parte dalla scoperta di un'associazione inversa tra i livelli di albumina e D-dimero, quest'ultimo essendo un marker riconosciuto di rischio trombotico e aumento della mortalità nel COVID-19 [13].

Tuttavia, ciò che è stato osservato dal nostro gruppo di ricerca presso l'Ospedale Morelli di Sondalo (SO) non ha riguardato i livelli di albumina sierica come predittore di esito infausto nei malati di COVID-19. Quello che è stato rilevato ha riguardato i pazienti in ingresso che presentavano alle analisi preliminari bassi livelli di albumina.

5. Materiali e Metodi

Per valutare i livelli di albumina nei malati di COVID-19, sono stati presi in esame 50 pazienti (30 uomini, 20 donne), ospedalizzati a 3 (+6 -3) giorni dall'esordio dei sintomi. Tutti i pazienti in ingresso al pronto soccorso sono stati sottoposti a indagini ematologiche. Sono stati esclusi dall'indagine pazienti con lunga degenza ospedaliera, pazienti con segni di malnutrizione e pazienti che mostravano segni di affaticamento prolungato. Gli esami eseguiti presso l'U.O.C Laboratorio dell'Ospedale Morelli di Sondalo hanno riguardato ematologia, coagulazione, chimica clinica e immunometria.

I dati dei 50 pazienti sono evidenziati nella Tabella 1.

<i>P</i>	<i>G</i>	<i>Età</i>	<i>Esordio</i> gg/mm	<i>Ricovero</i> gg/mm	<i>pCO₂</i> mmHg	<i>pO₂</i> mmHg	<i>SAO₂</i> %	<i>K</i> mEq/L	<i>Na</i> mEq/L	<i>Ca</i> mmol/L	<i>pH</i>	<i>Ferritina</i> µg/L	<i>aPTT</i> Ratio	<i>S/Alb</i> g/L
1	F	71	09/11	10/11	48	52	89,0	3,1	132	1,03	7,51	512,1	1,23	24,40
2	M	68	30/11	03/12	29	60	94,4	3,5	138	1,15	7,52	1576,2	1,01	27,40
3	F	58	06/11	06/11	28	59	90,3	3,5	132	1,05	7,49	615,6	1,04	29,20
4	M	76	25/11	25/11	31	47	89,2	3,7	134	1,07	7,50	414,4	0,98	24,60
5	M	75	22/12	27/11	30	68	97,0	3,5	132	1,21	7,51	4176,0	0,83	25,40
6	F	70	26/11	27/11	32	65	92,0	3,5	130	1,12	7,48	2320,0	0,89	22,30
7	F	65	28/11	29/11	28	54	91,8	3,6	136	1,13	7,53	2723,0	0,84	23,70
8	M	67	24/11	25/11	34	56	93,1	3,1	135	1,10	7,48	1086,9	1,22	31,90
9	F	66	24/11	24/11	32	54	91,9	4,0	135	1,15	7,52	287,5	0,88	31,20
10	M	59	21/11	25/11	24	60	92,8	4,1	127	1,13	7,49	867,5	1,19	24,70
11	M	63	13/11	15/11	33	59	93,0	3,8	132	1,07	7,48	2163,2	0,84	26,30
12	M	71	21/11	21/11	31	54	90,3	4,5	133	1,15	7,45	1478,4	0,97	28,90
13	M	67	20/11	23/11	35	66	95,1	3,3	156	1,25	7,52	435,4	1,16	27,40
14	F	68	26/11	30/11	40	59	91,8	3,7	140	1,16	7,45	363,5	0,94	24,80
15	F	72	19/11	19/11	43	81	98,0	4,4	134	1,24	7,36	206,5	0,79	20,50
16	M	53	01/12	01/12	39	59	93,2	3,4	134	1,13	7,48	2429,4	0,82	27,80
17	M	54	24/11	30/11	40	50	87,4	3,7	138	1,20	7,41	1229,7	1,07	31,50
18	M	73	22/11	24/11	36	67	95,7	3,5	142	1,07	7,48	1800,7	1,14	33,80
19	F	66	21/11	21/11	38	64	95,0	3,6	136	1,17	7,44	580,0	0,85	28,40
20	F	68	14/10	16/10	37	62	93,0	3,7	138	1,15	7,52	2636,0	1,48	26,40
21	F	63	24/11	25/11	38	41	81,9	4,3	139	1,11	7,50	1358,6	0,85	24,90
22	F	70	22/11	25/11	40	50	86,5	4,4	136	1,11	7,40	108,2	0,94	25,20
23	M	65	17/11	18/11	42	46	84,5	4,9	135	1,15	7,40	1314,5	0,93	27,30
24	M	67	09/11	09/11	33	54	87,6	3,6	131	1,09	7,45	2468,3	0,86	22,10
25	F	62	10/12	12/11	41	45	82,1	4,3	138	1,21	7,41	218,1	0,94	35,90
26	F	53	16/11	17/11	30	55	93,3	3,4	137	1,16	7,52	567,8	1,02	28,70
27	F	73	25/10	27/10	29	53	89,6	4,5	129	1,06	7,47	793,6	0,99	23,80
28	M	60	06/11	07/11	31	57	90,4	3,7	125	1,12	7,48	3417,8	0,94	26,60
29	M	59	01/11	03/11	26	118	100,3	3,8	134	1,10	7,48	111,4	0,82	30,40
30	M	57	21/11	23/11	40	44	83,1	3,7	133	1,11	7,45	466,4	0,97	31,70
31	M	53	12/11	14/11	39	52	89,7	3,9	145	1,15	7,48	211,1	1,45	23,90
32	F	76	15/11	24/11	38	52	90,7	4,2	128	1,12	7,49	814,7	89,0	25,60
33	M	62	23/11	24/11	36	104	99,3	4,1	135	1,16	7,49	1912,5	1,01	32,10
34	F	67	06/11	08/11	42	61	92,2	4,0	135	1,17	7,44	217,8	0,88	36,30
35	M	75	22/11	27/10	40	58	91,1	4,2	131	1,05	7,45	1434,7	0,95	32,20
36	F	58	05/11	07/11	40	82	99,1	3,4	141	1,14	7,48	1928,0	0,86	22,60
37	M	66	01/11	03/11	27	68	95,4	3,8	133	1,12	7,45	899,8	0,84	39,70
38	M	68	21/09	30/10	38	55	90,5	4,1	136	1,09	7,48	1017,1	1,09	25,30
39	M	63	30/10	02/11	34	122	99,4	4,5	138	1,19	7,47	1134,0	0,72	25,50
40	M	66	22/10	23/10	24	61	93,7	3,7	134	1,03	7,52	148,7	1,09	28,10
41	F	73	14/10	16/10	26	66	91,1	3,9	135	1,07	7,53	109,1	1,40	31,20
42	F	70	25/10	29/10	41	59	90,8	4,6	136	1,05	7,40	380,7	1,00	28,80

43	M	72	05/11	08/11	33	71	97,4	3,0	133	1,16	7,50	794,2	0,85	17,20
44	M	72	10/11	12/11	55	129	100,0	4,0	138	1,14	7,52	113,4	0,99	20,10
45	F	52	06/11	10/11	36	83	100,4	3,2	131	1,09	7,50	3825,6	0,89	18,50
46	M	71	04/11	06/11	25	52	87,4	3,3	138	1,10	7,50	2127,2	1,53	18,80
47	M	46	09/11	11/11	37	68	96,4	3,9	136	1,19	7,45	1927,5	0,96	22,30
48	M	68	06/11	12/11	31	60	92,0	4,5	134	1,22	7,45	385,1	1,61	23,60
49	M	72	14/11	16/10	30	52	90,6	3,7	132	1,18	7,46	361,1	0,92	24,20
50	M	59	30/10	03/11	36	96	98,3	3,5	126	0,99	7,45	4302,1	0,97	25,70

Tabella 1: Dati dei 50 pazienti analizzati all'entrata in ospedale. Le sigle indicano: pCO₂, pressione parziale dell'anidride carbonica misurata in millimetri di mercurio (mmHg); pO₂, pressione parziale dell'ossigeno; SAO₂, saturazione dell'ossigeno; K⁺, ioni potassio; Na⁺, ioni sodio; Ca²⁺, ioni calcio; aPTT, tempo di protrombina parziale attivata; S-Alb, Albumina sierica.

<i>pCO₂</i> <i>mmHg</i>	<i>pO₂</i> <i>mmHg</i>	<i>sO₂</i> <i>%</i>	<i>K⁺</i> <i>mEq/L</i>	<i>Na⁺</i> <i>mEq/L</i>	<i>Ca²⁺</i> <i>mmol/L</i>	<i>pH</i>	<i>Ferritina</i> <i>µg /L</i>	<i>aPTT</i> <i>Ratio</i>	<i>S-Alb</i> <i>g/L</i>
37-45	80-100	93-97	3,5-5,5	135-145	1,1-1,4	7.38-7.42	F:20-120 M:20-200	<110	35-55

Tabella 2: range di normalità dei parametri misurati.

In altri 2 pazienti, sottoposti ad analisi lungo il periodo di ricovero, è stata riscontrata una discesa del valore di S-Alb inferiore a 20 g/L e pertanto è stato necessario sottoporli a una trasfusione di Albumina sierica umana (HSA). La trasfusione è avvenuta somministrando 4 flaconi di HSA da 50 mg/mL in 2 giorni, per un totale di 200 mL.

I dati dei pazienti sono evidenziati nella Tabella 3.

<i>Genere</i>	<i>Età</i>	<i>1° analisi</i>	<i>Ferritina</i> <i>ng/mL</i>	<i>Fibrinogeno</i> <i>g/mL</i>	<i>D-Dimero</i> <i>ng/mL</i>	<i>aPTT</i> <i>Ratio</i>	<i>S-Alb</i> <i>g/L</i>	<i>PCR</i> <i>mg/L</i>
<i>M</i>	95	17/01/2021	1024,8	5,81	1972	1,01	17,3	233
<i>F</i>	95	19/01/2021	328,5	3,86	1678	1,17	16,7	107,6

Tabella 3: Paziente A (uomo) e Paziente B (donna) a cui è stata effettuata la trasfusione di HSA.

Gli esami ematochimici sono stati ripetuti dopo 5 giorni.

Il gruppo di ricerca si è focalizzato sui valori di S-Alb, rilevata tramite dosaggio colorimetrico BCP, e Proteina C Reattiva (PCR), rivelata con dosaggio immunoturbidimetrico, principalmente nei 50 pazienti in ingresso al

pronto soccorso nel periodo intercorso tra settembre e dicembre 2020. Una seconda osservazione clinica è derivata dalla necessità di sottoporre i pazienti A e B a infusione di Albumina.

6. Risultati e Discussione

L'osservazione maggiore ha riguardato 50 pazienti ricoverati presso l'Ospedale Eugenio Morelli di Sondalo (SO) tra settembre e dicembre 2020. Il ricovero è avvenuto a pochi giorni dall'esordio della malattia per escludere la defedazione da malattia prolungata. Per tale motivo, sono stati presi in esame 50 pazienti ospedalizzati a 3 (+6 -3) giorni dall'esordio dei primi sintomi (Vedi *Materiali e Metodi*).

Il 56% dei pazienti in arrivo al pronto soccorso mostravano un valore di saturazione di ossigeno inferiore al range di normalità; di questi il 43% presentava un valore inferiore al 90% di saturazione.

I risultati dell'emogasanalisi effettuata indicano che:

- in 5 pazienti è stato rilevato un valore di pH plasmatico neutro;
- 8 pazienti presentavano un valore di pO_2 che rientra nel range di normalità;
- 1 paziente era in stato di acidosi (pH = 7.36);
- 2 pazienti erano in stato di alcalosi metabolica (pH > 7.42 e pCO_2 > 45 mmHg);
- 29 pazienti erano in stato di alcalosi respiratoria (pH > 7.42 e pCO_2 < 37 mmHg) – il 58% del campione.

Un esito anomalo dell'emogasanalisi può indicare due situazioni: (1) il paziente non riceve sufficiente ossigeno, (2) il paziente non riesce a smaltire un'adeguata quantità di anidride carbonica. Nel caso dei pazienti analizzati, la maggior parte è arrivata al pronto soccorso in stato di alcalosi respiratoria; questo indica che l'alterazione maggiore è stata a carico della CO_2 . Difatti, una diminuita rimozione di CO_2 dai polmoni crea un accumulo di CO_2 nel sangue.

In 42 pazienti (84% dei pazienti totali) si è osservata una condizione di ipossiemia, con valori inferiori a 80 mmHg di O_2 ; di questi 42 il 78% (33 pazienti) mostravano un valore di pO_2 inferiore a 65 mmHg.

Il processo di scambio O_2 - CO_2 che avviene a livello polmonare è strettamente legato al pH del sangue. La regolazione del pH plasmatico dipende dall'albumina, che interviene regolando l'equilibrio acido-base e mantenendo il pH nel range di neutralità. L'albumina infatti riesce, entro certi limiti, a tamponare sia temporanei rialzi dell'acidità plasmatica, che tenderebbero a fare abbassare il pH, sia temporanei aumenti della basicità corporea, che tenderebbero a far rialzare il pH plasmatico [16].

Dato interessante è che quasi tutti i pazienti arrivati al pronto soccorso presentavano un valore di albumina notevolmente basso.

Dei 5 pazienti con pH normale o compensato, 4 presentavano valori di S-Alb compresi tra 25,2 – 31,5 g/L, al di

sotto del range di normalità. In entrambi i pazienti in alcalosi metabolica si è rilevato un valore di S-Alb inferiore a 25 g/L. Dei 29 pazienti in alcalosi metabolica, in 28 si sono osservati valori di S-Alb inferiori alla norma e compresi tra 18,5 e 33,8 g/L.

Considerando la totalità dei pazienti, nella maggior parte di loro, l'albumina è risultata al di sotto del range di normalità, che corrisponde a 35-55 g/L. Come si può notare nella tabella 1, nei 50 pazienti analizzati, in ben 47 (94%) si rilevano valori di albumina al di sotto del valore normale, da un massimo di 33,8 g/L a un minimo di 17,2 g/L.

Esaminando il campione a seconda del genere, è possibile notare che il 36% dei pazienti con un deficit di albumina appartiene al genere femminile, mentre il 58% sono uomini. Dividendo il campione in 3 fasce d'età (46-55 anni, 56-65 anni, 66-76 anni), il 12 % appartiene alla fascia più giovane, il 28% alla fascia intermedia mentre il 54% corrisponde alla fascia più adulta.

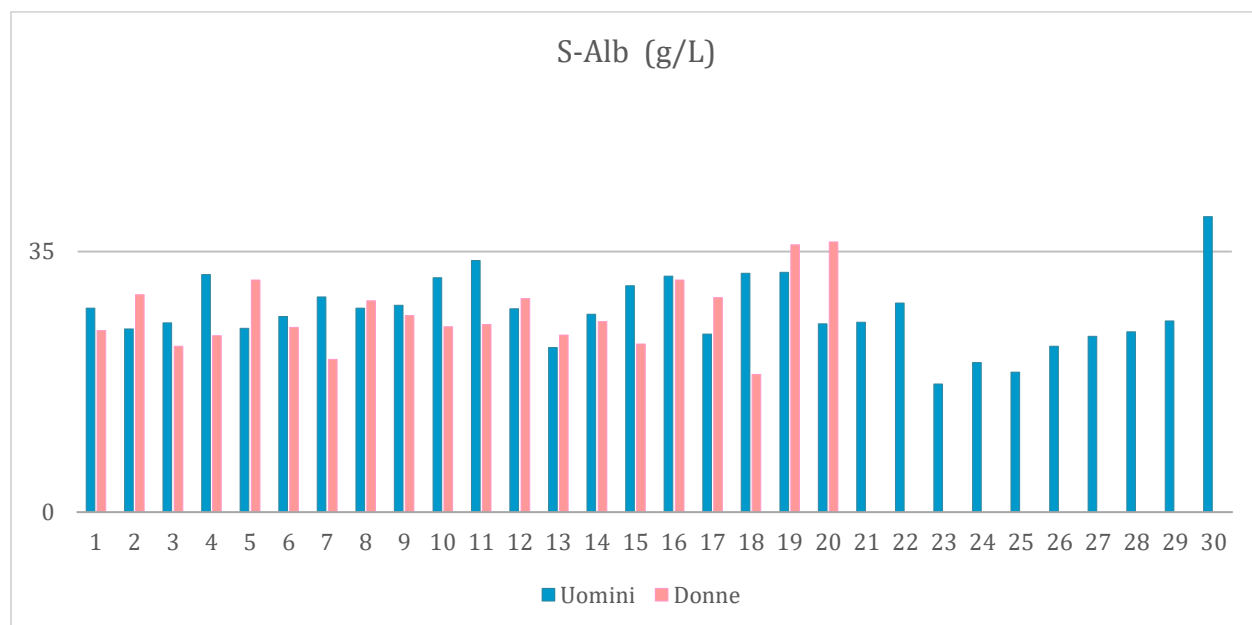


Figura 1: valori di albumina nei 50 pazienti analizzati. 18 donne (90%) mostravano valori di S-Alb inferiori a 35 g/L, mentre nel campione maschile in 29 uomini (~97%) il valore era inferiore ai valori normali.

L'albumina ha il compito importante di regolare la permeabilità capillare e il passaggio dei fluidi tra il compartimento vascolare e i liquidi interstiziali. Un basso valore di albumina causa un abbassamento della pressione oncotica che non permette quindi ai fluidi, spinti dalla pressione osmotica, di rientrare nel torrente circolatorio, generando uno scompenso.

Nei dati analizzati, indipendentemente da età, sesso, valori di saturazione e altri parametri, i due valori che risultano correlati tra loro sono Ca^{2+} e albumina. Una delle funzioni dell'albumina, infatti, è il trasporto di sostanze nel sangue. Tra queste rientrano i sali minerali e in particolare gli ioni Ca^{2+} . Quello che si osserva

dai dati è che 14 pazienti mostravano un deficit di albumina unitamente a bassi valori di Ca^{2+} , in particolare 6 donne e 8 uomini presentavano valori di Ca^{2+} inferiori a 1,1 mmol/L (Figura 2).

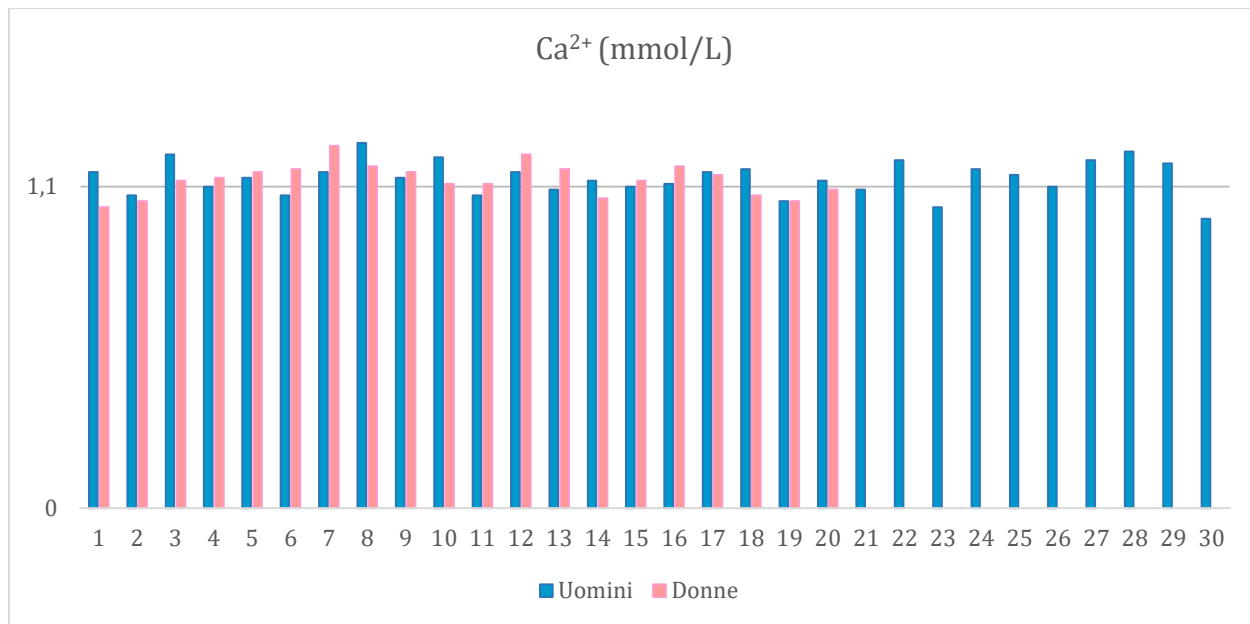


Figura 2: nel campione analizzato 6 donne (30%) e 8 uomini (26,6%) presentavano valori di Ca^{2+} inferiori a 1,1 mmol/L (range di normalità in Tabella 2).

Essendo l'albumina implicata anche nei processi di coagulazione, è stata effettuata la misura del tempo di protrombina parziale attivata (aPTT), che ci fornisce un'indicazione sulla coagulazione nei pazienti presi in analisi. Dalle analisi è risultato che in solo 10 pazienti il valore era superiore alla norma.

È doveroso tener conto anche dei livelli di ferritina, riscontrati nei 50 pazienti in ingresso al pronto soccorso.

La ferritina sierica è un noto reagente della fase acuta, con livelli che rispecchiano il grado di infiammazione acuta e cronica nelle malattie infettive. La ferritina è inoltre un mediatore chiave della disregolazione immunitaria, specialmente quando si manifesta iperferritinemia estrema, attraverso effetti immunosoppressivi e pro-infiammatori, contribuendo così alla tempesta di citochine [17].

Osservazione interessante riguarda i valori di ferritina rilevati nel nostro campione. Come si può osservare in Figura 3, i valori sono molto elevati in 45 pazienti su 50.

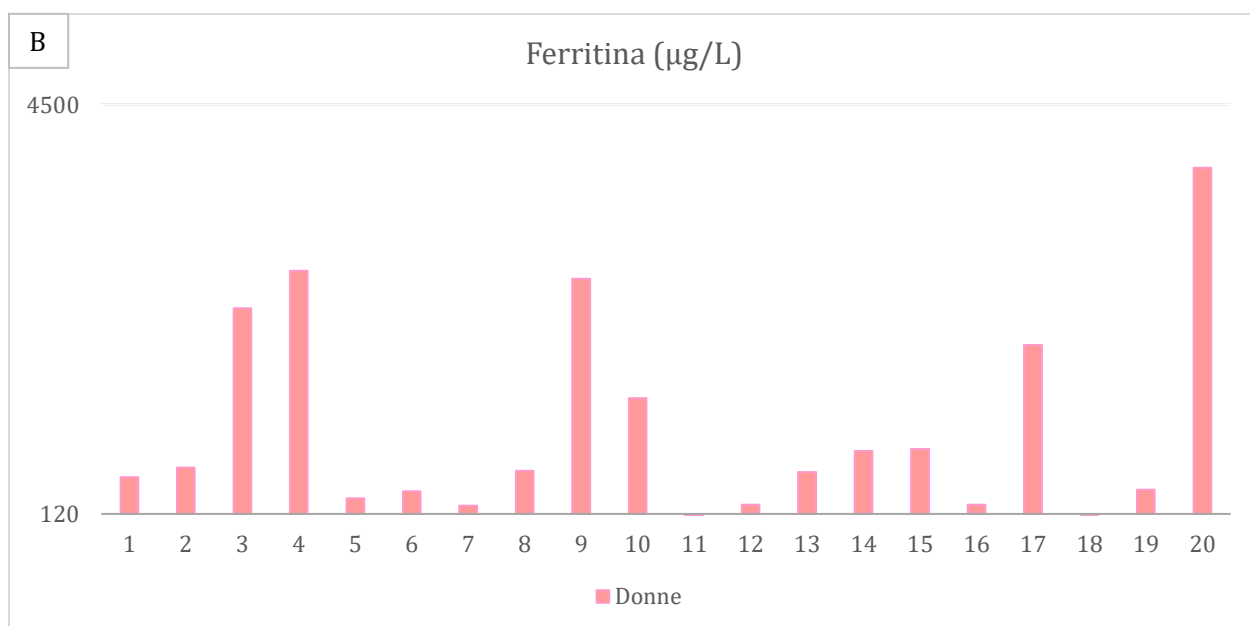
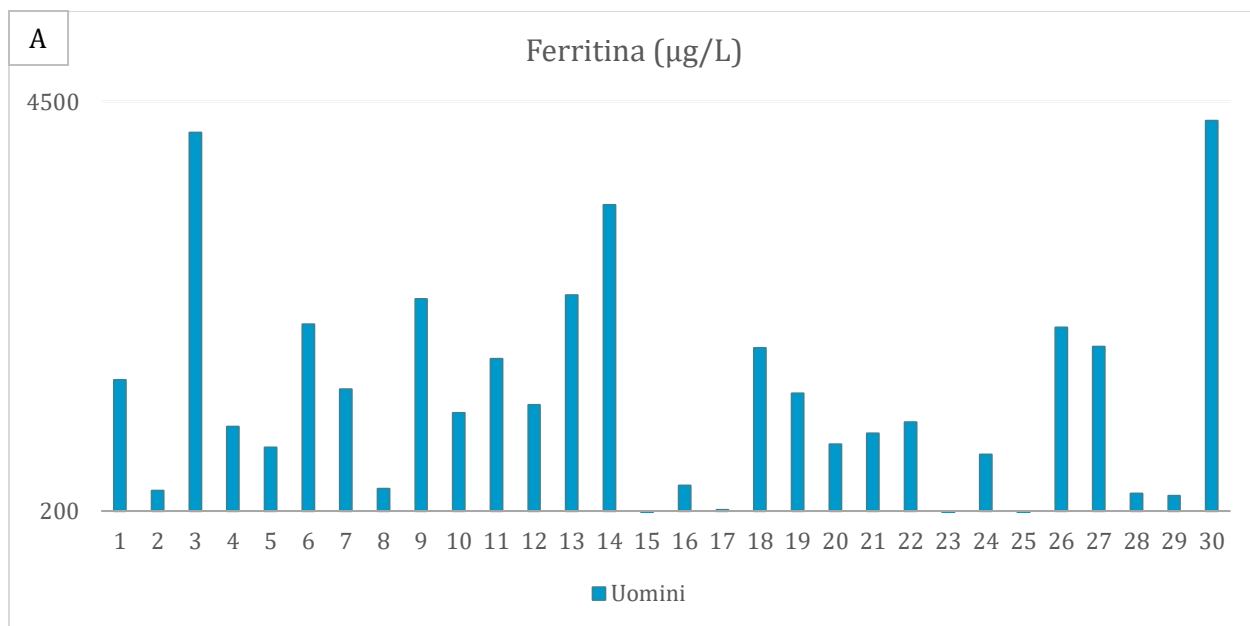


Figura 3: Valori della ferritina nei 50 pazienti analizzati. Grafico A: in 3 uomini il valore della ferritina era inferiore alla soglia di $200 \mu\text{g/L}$, 27 uomini hanno mostrato un valore superiore alla norma (90%). Grafico B: 18 donne su 20 (90%) hanno riportato un valore di ferritina superiore al limite di normalità di $120 \mu\text{g/L}$.

Nei pazienti presi in esame, solo 2 donne e 3 uomini mostravano normali livelli di ferritina (10% delle donne e 10% degli uomini).

In media nel campione femminile il valore della ferritina è aumentato di ~857%, con un valore minimo fuori range del 181,5% ($217,8 \mu\text{g/L}$) e un valore massimo fuori range del 3188% ($3826,6 \mu\text{g/L}$); nella popolazione

maschile la ferritina media è aumentata del 703,41%, il valore più basso fuori dal range di normalità è più alto del 105,55% (211,1 µg/L) mentre il valore massimo è pari al 2151% (4302,1 µg/L).

Questa osservazione è degna di nota ed evidenzia la risposta fisiologica del corpo alle infezioni. La ferritina è implicata nella regolazione immunitaria e nella modulazione dei linfociti [18]. Pertanto i dati mostrano come l'organismo metta in atto tutti i meccanismi necessari per fronteggiare una situazione di infiammazione.

Una seconda osservazione sui valori dell'albumina è derivata dalla necessità di sottoporre due pazienti a trasfusione di HSA.

I risultati emersi dalle analisi effettuate ai due pazienti sono rilevanti e degni di nota.

Analizzando i risultati degli esami ematochimici del paziente A (Tabella 3), è stato osservato un aumento dell'albumina di circa il 40% dopo somministrazione esterna. Parallelamente è stato rilevato un importante decremento dei livelli di PCR a seguito della somministrazione esterna di HSA. Il valore della PCR, 5 giorni dopo la prima analisi, è passato da 233 mg/L a 77,8 mg/L (Figura 4).

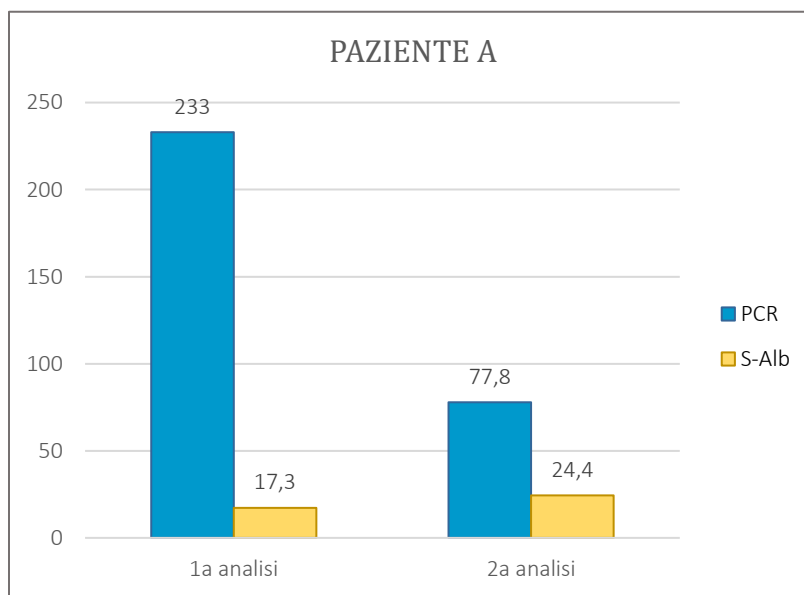


Figura 4: Paziente A, l'esame preliminare effettuato in data 17/01/2021 ha evidenziato una concentrazione di 233,0 mg/L di PCR e livelli di S-Alb pari a 17,3 g/L. La somministrazione dei 4 flaconi di HSA è stata divisa nelle giornate del 19 e 20 gennaio, 2 flaconi da 50 mL a giornata. L'esame di controllo in data 22/01/2021 evidenzia livelli di PCR pari a 77,8 mg/L e S-Alb 24,4 g/L.

Nel paziente B, la trasfusione di HSA ha portato un aumento di S-Alb del 36%. Anche il paziente B ha risposto all'aumento dell'albumina con una diminuzione del livello di PCR che da 107,6 mg/L è sceso a 24,1 mg/L (Figura 5).

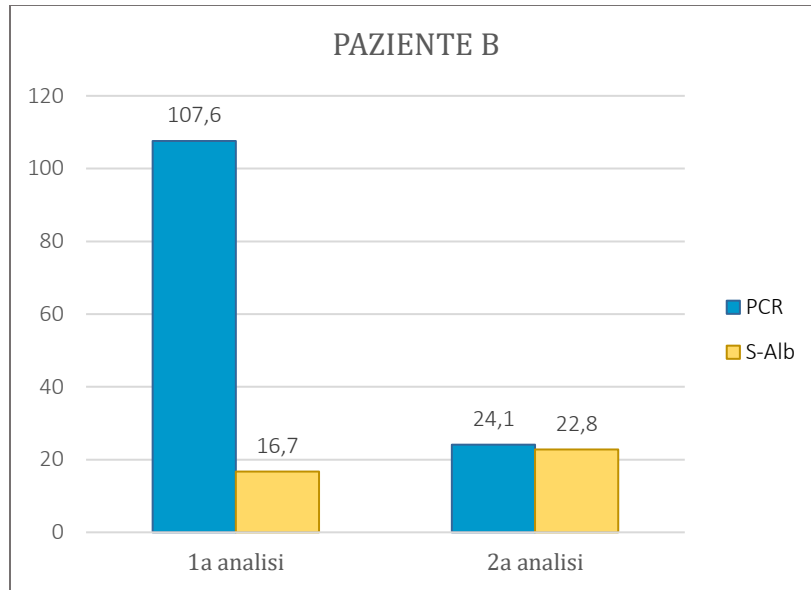


Figura 5: Paziente B, l'esame preliminare effettuato in data 19/01/2021 ha evidenziato una concentrazione di 107,6 mg/L di PCR e livelli di S-Alb pari a 16,7 g/L. L'esame di controllo in data 23/01/2021, effettuato dopo la trasfusione di HSA nella giornata del 20/01, evidenzia livelli di PCR pari a 24,1 mg/L e S-Alb 22,8 g/L.

Entrambi i pazienti a 3 giorni dalla somministrazione di HSA, hanno riportato una diminuzione dei valori della PCR; in particolare nel paziente A la diminuzione è stata pari al 66,6%, mentre nel paziente B il valore di PCR è sceso di circa il 77,6% (Figura 6).

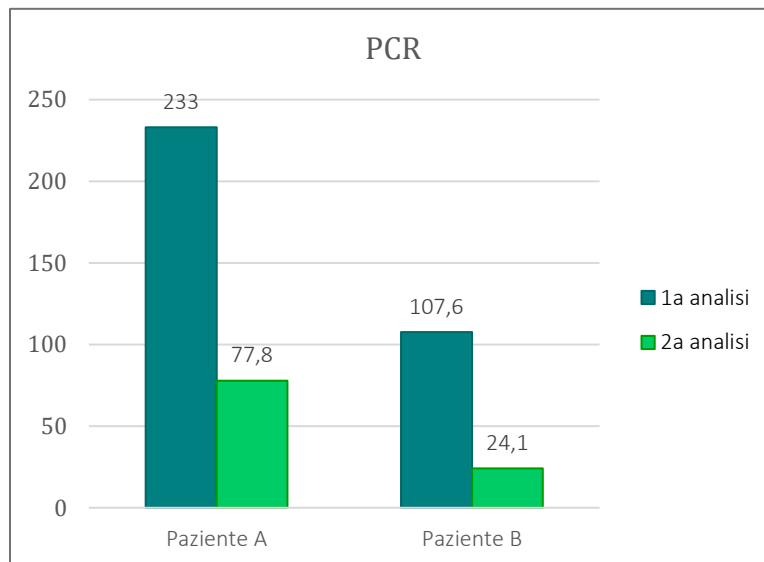


Figura 6: Diminuzione dei livelli di PCR in paziente A e paziente B dopo trasfusione di HSA. Nel paziente A la

PCR è diminuita del 66,6%, nel paziente B il valore è sceso del 77,6%.

Risulta pertanto evidente come l'aumento dei valori dell'albumina abbiano determinato un calo dei valori della PCR.

7. Conclusioni

Per poter gestire al meglio l'infezione da SARS-CoV-2 in fase acuta è bene conoscere i meccanismi attraverso cui si esplicano e si susseguono i meccanismi patogenetici responsabili dei danni d'organo e delle conseguenti manifestazioni cliniche.

Alla luce di quanto emerso dai vari studi in letteratura si può affermare che il danno maggiore prodotto dal SARS-CoV-2 è a carico del metabolismo proteico dei vari organi che sono il bersaglio del virus: polmoni, intestino, occhi, fegato, cervello, nervi, naso, cuore, vasi sanguigni e reni. Nei diversi pazienti si possono ottenere informazioni importanti sull'alterazione del metabolismo proteico dosando il livello di albumina nel sangue.

Il nostro studio ha messo in evidenza che la quasi totalità dei pazienti affetti da COVID-19, che ha dovuto ricorrere a ospedalizzazione, presentava in ingresso al pronto soccorso valori di albumina molto al di sotto dai valori normali.

L'albumina funge da trasportatore di alcuni ormoni, vitamine liposolubili, acidi grassi liberi, e, grazie alla presenza di cariche negative, riesce a veicolare ioni positivi, come il calcio. L'albumina, poi, modula il pH plasmatico interagendo con l'endotelio, nei cui confronti svolge un'azione protettiva. In caso di necessità, viene catabolizzata per fornire gli amminoacidi necessari a garantire un metabolismo adeguato e a supportare un organismo fortemente stressato da una sindrome ipercatabolica.

Anche le terapie possono subire un ritardo metabolico in pazienti in cui l'albumina è ridotta.

Il ruolo svolto dall'albumina nei vari processi fisiologici all'interno del corpo umano è senza dubbio molto importante. Pazienti che presentano valori di questa proteina inferiori al range di normalità rischiano maggiormente di incorrere in patologie e sviluppare complicanze.

Dalla seconda analisi effettuata nei pazienti sottoposti a trasfusione con HSA, infatti, si è constatato che a un abbassamento dei valori di albumina è corrisposto un incremento della PCR, che rappresenta un indice di infiammazione.

Se a queste valutazioni si aggiunge l'importanza del ruolo dell'albumina nei processi di coagulazione e fibrinolisi, è facile capire che, se in un primo tempo, essendo presente in quantità adeguate, l'albumina aiuta

a circoscrivere a livello polmonare l'azione del SARS-CoV-2, regolando gli scambi a livello interstiziale, in un secondo momento la carenza di albumina potrebbe risultare dannosa per l'organismo. Non partecipando più agli eventi fibrinolitici, il deficit di albumina predispone difatti i malati di COVID-19 a una probabilità maggiore di manifestare eventi trombotici e infiammatori.

Ciò chiarisce come durante l'infezione da COVID-19 l'albumina sia importante in entrambe le fasi. In una prima fase il calo dell'albumina permette alle citochine infiammatorie di rimanere circoscritte negli spazi interstiziali a livello polmonare. A lungo andare questa condizione di congestionamento porta a sviluppare un danno polmonare di tipo infiammatorio, che sfocia in un quadro di polmonite interstiziale. Questa fase, se non contrastata, può progredire naturalmente nella fase caratterizzata dalla cosiddetta tempesta citochinica infiammatoria che può evolvere nell'ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), altamente mortale.

Aumentare i livelli di albumina vuol dire permettere a questa proteina di facilitare gli scambi tra i fluidi e di "decongestionare" gli spazi polmonari. Grazie alla presenza di albumina, le citochine riescono a defluire negli spazi interstiziali dell'intero organismo, evitando l'accumulo e scongiurando una tempesta citochinica a livello polmonare.

Un'osservazione interessante riguarda la terapia del plasma a cui sono sottoposti i malati di COVID-19. La terapia consiste nella trasfusione di plasma iperimmune, donato dai pazienti guariti dal COVID-19 che abbiano sviluppato anticorpi neutralizzanti, e infuso direttamente nelle vene dei pazienti ricoverati; questa terapia rappresenta una strategia efficace in uso in diversi ospedali del mondo. La metodica consiste nell'effettuare un prelievo di 600 cc di plasma da pazienti guariti dall'infezione da SARS-CoV-2 con due risultati negativi a tamponi PCR. Il campione viene adeguatamente trattato e da esso si ricavano 2 dosi da 300 cc di plasma [19]. Il numero di somministrazioni viene deciso in base alle necessità cliniche dei singoli pazienti. Nei 300 cc di plasma ricavato si trovano gli anticorpi contro il SARS-CoV-2 ed è presente il 50% circa di albumina [20], quindi circa 150 cc. La quantità di albumina trasfusa nei malati di COVID-19 attraverso la terapia del plasma è pertanto di 3 volte superiore rispetto alla semplice trasfusione di albumina sierica (50 mg/mL).

Questa considerazione ci apre a una nuova visione. La reazione infiammatoria provocata dal blocco del virus a livello interstiziale, viene risolta dall'incremento dell'albumina, che permette nuovamente ai liquidi di permeare negli interstizi polmonari. In questa condizione gli anticorpi riescono a raggiungere il virus e a neutralizzarlo. Dove questa fase fosse risolta, saremo di fronte a una concentrazione citochinica infiammatoria, anche in questo caso l'albumina risulta essere utile alla diminuzione del quadro infiammatorio. Risulta pertanto evidente come anticorpi e albumina lavorino sinergicamente, per cui l'utilità dell'albumina si ripercuote anche a livello immunitario, potenziando la risposta anticorpale dei pazienti.

Non è inoltre da sottovalutare il decorso dei pazienti nel post COVID.

Durante l'infezione da SARS-CoV-2 si assiste a lunghi periodi di recupero. Il follow-up di alcuni pazienti, seguiti presso l'Istituto San Celestino di Milano, ha sicuramente mostrato un recupero naturale con l'aumento dei valori di albumina. L'integrazione di questa importante proteina può impattare positivamente con i sintomi muscolari e articolari da Long COVID, diminuendo la sintomatologia dolorosa e la spossatezza.

In futuro sarebbe interessante valutare il decorso dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti con carenza di albumina e valutare l'apporto di albumina fornito, oltre che da eventuali trasfusioni, anche con supplementazione dietetica di questa proteina.

8. Ringraziamenti

Si ringrazia tutto il personale sanitario dell'Unità COVID dell'Ospedale Eugenio Morelli di Sondalo, il cui impegno è stato fondamentale durante l'emergenza COVID.

9. Conflitti di Interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

10. Bibliografia

1. Doweiko JP, Nompleggi DJ. "Role of albumin in human physiology and pathophysiology". JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1991 Mar-Apr;15(2):207-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2051560>
2. Evans TW. "Review article: albumin as a drug--biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. Aliment Pharmacol Ther. 2002 Dec;16 Suppl 5:6-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423448>
3. Inoue M, Nakashima R, Enomoto M, Koike Y, Zhao X, Yip K, Huang SH, Waldron JN, Ikura M, Liu FF, and Bratman SV. Plasma redox imbalance caused by albumin oxidation promotes lung-predominant NETosis and pulmonary cancer metastasis. Nat Commun 9: 5116, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30504805>
4. Keaney JF Jr, Simon DI, Stamler JS, Jaraki O, Scharfstein J, Vita JA, Loscalzo J. NO forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties. J Clin Invest. 1993 Apr;91(4):1582-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8473501>
5. Paar M, Rossmann C, Nussold C, Wagner T, Schlagenhauf A, Leschnik B, Oettl K, Koestenberger M, Cvirn G, Hallström S. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood. PLoS One. 2017 Aug 11;12(8):e0182997. doi: 10.1371/journal.pone.0182997. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800610>
6. Jorgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. Thromb Res. 1980;

- 17(1±2):13±8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6990546>
7. Grigoriadis G, Stewart AG. Albumin inhibits platelet-activating factor (PAF)-induced responses in platelets and macrophages: implications for the biologically active form of PAF. *Br J Pharmacol.* 1992; 107 (1):73±7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1330167>
 8. Weiss HJ, Turitto VT. Prostacyclin (prostaglandin I₂, PGI₂) inhibits platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium. *Blood.* 1979; 53(2):244±50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/367465>
 9. Leong HN, Earnest A, Lim HH, Chin CF, Tan C, et al. SARS in Singapore--predictors of disease severity. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:326-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16829999>
 10. Ko JH, Park GE, Lee JY, Lee JY, Cho SY, et al. Predictive factors for pneumonia development and progression to respiratory failure in MERS-CoV infected patients. *J Infection* 2016;73:468-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27519621>
 11. Ramadori, Giuliano & Research, Hepatoma. (2020). Hypoalbuminemia: an underestimated, vital characteristic of hospitalized COVID-19 positive patients?. *Hepatoma Research.* 6. 10.20517/2394-5079.2020.43. <http://www.hrjournal.net/article/view/3481>
 12. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, Lin S. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):2152-2158. doi: 10.1002/jmv.26003. Epub 2020 May 25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32406952>
 13. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, Pirro M, Pignatelli P, Lichtner M, Carraro A, Cipollone F, D'Ardes D, Pugliese F, Mastroianni CM. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal.* 2020 Jun 22. doi: 10.1089/ars.2020.8142. Epub ahead of print. PMID: 32524832. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32524832>
 14. Ronit A, Kirkegaard-Klitbo DM, Dohlmann TL, Lundgren J, Sabin CA, Phillips AN, Nordestgaard BG, and Afzal S. Plasma albumin and incident cardiovascular disease: results from the CGPS and an updated meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40: 473–482, 2020 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31852221>
 15. Basili S, Carnevale R, Nocella C, Bartimoccia S, Raparelli V, Talerico G, Stefanini L, Romiti GF, Perticone F, Corazza GR, Piscaglia F, Pietrangelo A, Violi F; PRO-LIVER Collaborators. Serum Albumin Is Inversely Associated With Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2019 Mar 2;3(4): 504-512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30976741>
 16. Zilg, H., H. Schneider, and F. R. Seiler. "Molecular aspects of albumin functions: indications for its use in plasma substitution." *Developments in biological standardization* 48 (1980): 31-42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7274562>

17. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *Research J Med Sci.* 2014;19(2):164–74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778671>
18. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017 Nov 1;29(9):401-409. doi: 10.1093/intimm/dxx031. PMID: 28541437 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541437>
19. Perotti C, Del Fante C, Baldanti F, Franchini M, Percivalle E, Vecchio Nepita E, Seminari E, De Silvestri A, Bruno R, Klersy C. Plasma from donors recovered from the new Coronavirus 2019 as therapy for critical patients with COVID-19 (COVID-19 plasma study): a multicentre study protocol. *Intern Emerg Med.* 2020 Aug;15(5):819-824. doi: 10.1007/s11739-020-02384-2. Epub 2020 May 28. PMID: 32468508. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32468508>
20. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med.* 2016 Jul 15;9:229-55. doi: 10.2147/IJGM.S102819. PMID: 27486341; PMCID: PMC4956071. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486341>