

COVID-19 E TESTOSTERONE

L'infezione da SARS-CoV-2 si manifesta in modo variabile. Nella maggior parte dei casi decorre asintomatica o paucisintomatica e la risoluzione dei sintomi avviene entro pochi giorni. In presenza, tuttavia, di particolari fattori predisponenti, tra cui età avanzata, concomitanti patologie croniche (diabete mellito, ipertensione arteriosa, malattie cardio-vascolari, obesità, dislipidemia), la prognosi è peggiore e si caratterizza per un più esteso coinvolgimento respiratorio (polmonite interstiziale e *distress* respiratorio) o multi-organico/sistemico.

Tra i pazienti predisposti a sviluppare una prognosi peggiore rientrano i soggetti di sesso maschile. Dati epidemiologici, infatti, hanno mostrato che i maschi che contraggono COVID-19 presentano un rischio quasi triplicato di andare incontro all'ospedalizzazione per ricevere cure intensive (inclusa la ventilazione meccanica) e circa raddoppiato di morte a causa delle complicanze correlate all'infezione. Questa tendenza è ancor più accentuata nei pazienti anziani.

Una recente revisione (1) ha esaminato i **meccanismi putativi** che spiegherebbero le ragioni legate a una **prognosi peggiore della COVID-19 nel sesso maschile**.

Il testosterone (T) induce l'espressione della serin-proteasi trans-membrana di tipo 2, proteasi coinvolta nel clivaggio della proteina *spike* che media l'internalizzazione di SARS-CoV-2 nelle cellule umane. Negli uomini il virus può quindi infettare un maggior numero di cellule e disseminarsi con maggiore facilità.

È possibile ipotizzare una condizione di **ipogonadismo funzionale** nei pazienti che hanno presentato una prognosi peggiore, nella maggior parte dei casi anziani e/o con comorbidità. In questo scenario clinico, bassi livelli di T sierico si accompagnano a disfunzione endoteliale, trombosi, infiammazione sistemica, alterazione del profilo glicemico e lipidico e obesità, tutti fattori predisponenti a prognosi peggiore in corso di COVID-19. Poiché il T gioca un ruolo chiave nella regolazione inibitoria dell'attività piastrinica, in presenza di bassi livelli di T sierico la reattività piastrinica è aumentata (aumento dell'espressione di fattore di von Willebrand, inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 e P-selectina; ridotta espressione di attivatore tissutale di plasminogeno), così da precipitare eventi trombo-embolici durante l'infezione.

Androgeni ed estrogeni esercitano, inoltre, **effetti diretti** sulle cellule del sistema immune. Studi in vivo su modelli animali hanno evidenziato che il T riduce la produzione di interleuchina (IL) 1- β , IL-6, *Tumor Necrosis Factor*-alfa, mentre stimola la produzione di IL-10, con effetti **complessivamente immuno-soppressivi**. Questo fenomeno spiega, almeno in parte, il motivo per cui i maschi sono predisposti a sviluppare una risposta immunitaria all'infezione virale più lenta e meno efficace rispetto alle donne. Alla base di tale dimorfismo rientrano anche fattori genetici (*X-linked*) che regolano l'attività immunologica. Su queste componenti cellulari, il T esercita effetti inibitori diretti e questo potrebbe comportare la comparsa di una risposta immunitaria scarsamente efficace o che richiede tempi relativamente lunghi per acquisire competenza. Pazienti con prognosi peggiore sembrerebbero manifestare una ridotta risposta anticorpale (particolarmente IgG), divenendo, pertanto, maggiormente suscettibili agli effetti sistemici dell'infezione da SARS-CoV-2. D'altra parte, bassi livelli di T sierico favorirebbero una **marcata risposta pro-infiammatoria** che, in alcuni casi particolarmente severi, può sfociare nella cosiddetta tempesta citochinica.

L'**obesità** è risultata uno dei più importanti fattori prognostici negativi (circa il 40% dei pazienti ricoverati ne è affetto). Infatti, anche in soggetti giovani, il BMI predice la severità del quadro clinico (specialmente respiratorio), come dimostrato in pazienti con BMI > 35 kg/m², i cui rischi di ospedalizzazione e di accesso in terapia intensiva sono risultati essere, rispettivamente, raddoppiato (OR 1.8) e più che triplicato (OR 3.6). Accanto a un alto profilo di rischio CV, il paziente obeso presenta spesso un'alterazione della meccanica respiratoria. L'obesità viscerale si associa, inoltre, a uno stato di flogosi generalizzata alla base della patogenesi di alterazioni cardio-metaboliche tipiche della sindrome metabolica. Inoltre, i pazienti obesi, a volte, esibiscono una forma di ipogonadismo secondario di tipo funzionale. Anche se esistono ancora controversie in proposito, si ritiene che questo assetto ormonale possa essere legato anche a una maggiore espressione/attività dell'enzima aromatasi a livello del tessuto adiposo, che contribuisce ad aumentare il rischio trombo-embolico.



Infine, SARS-CoV-2 potrebbe **localizzarsi anche a livello testicolare**. Non è noto se il virus possa deteriorare la funzione testicolare, né ci sono dati solidi che ci consentano di stabilire con certezza che si trasmetta anche per via sessuale. In questo scenario, bassi livelli di T si associano ad elevati livelli di gonadotropine (ipogonadismo primario), verosimilmente confermando la presenza di un danno testicolare primitivo indotto da SARS-CoV-2 in modo diretto o indiretto (danno micro-vascolare?). È interessante notare che anche le gonadotropine esibiscono effetti immunomodulatori e potrebbero essere coinvolte nella disfunzione del sistema immunitario, rendendo l'ospite maggiormente suscettibile alla diffusione sistemica di SARS-CoV-2.

Conclusioni

Il T potrebbe facilitare l'internalizzazione di SARS-CoV-2 nelle cellule umane, oltre a contribuire significativamente a ridurre l'efficienza del sistema immune nei confronti dell'infezione, quindi facilitando la replicazione del virus e la successiva diffusione locale/sistemica. Pazienti con ridotti livelli di T sierico sembrerebbero maggiormente esposti al rischio trombo-embolico. Il decorso clinico, inoltre, può facilmente complicarsi, sfociando nella cosiddetta tempesta citochinica. Resta, infine, da chiarire il ruolo di una possibile compromissione della funzione testicolare in corso di COVID-19.

Si rendono, pertanto, necessari ulteriori studi osservazionali per comprendere meglio questi aspetti fisiopatologici e gettare le basi per eventuali studi d'intervento da condurre in popolazioni particolarmente a rischio.

Bibliografia

1. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, et al. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology* 2020, DOI: [org/10.1111/andr.12836](https://doi.org/10.1111/andr.12836).
2. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology* 2020, DOI: [org/10.1111/andr.12821](https://doi.org/10.1111/andr.12821).
3. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol* 2020, 183: 389-97.
4. Sharifi N, Ryan CJ. Androgen hazards with COVID-19. *Endocr Relat Cancer* 2020, 27: E1-3.