

Evaluación de los capilares cerebrales en el COVID-19

David W. Nauen, MD, PhD, Jody E. Hooper, MD, C. Matthew Stewart, MD, PhD, Isaac H. Solomon, MD, PhD

Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland (Nauen, Hooper); Department of Otolaryngology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland (Stewart); Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts (Solomon).

JAMA, doi:10.1001/jamaneurol.2021.0225, 12 de febrero, 2021

La evidencia sugiere el compromiso del cerebro en el COVID-19. Las manifestaciones en los individuos gravemente enfermos suelen incluir confusión y alteración de la conciencia. Después de esta fase, muchos pacientes experimentan síntomas neurológicos continuos, como el Síndrome Disejecutivo¹ o "Niebla mental."² Sin embargo, en las autopsias de pacientes con COVID-19, que tenían anomalías neurológicas (revisado en el estudio de Mukerji y Solomon³), las investigaciones no han identificado una gran inflamación crónica ni cambios neurales marcados, típicamente asociados con una infección viral, y el material genético viral ha sido mínimo o ausente. Ha sido difícil conciliar la experiencia de los pacientes y los médicos de que el COVID-19 está alterando la cognición, con estudios de tejidos que no muestran evidencia de una encefalitis que involucre los centros cerebrales superiores. Presumimos que la histopatología podría proporcionar información. Aquí informamos un hallazgo que puede contribuir en algunos casos, identificado por el análisis del tejido cerebral de pacientes que murieron de COVID-19.

Métodos | Las juntas de revisión institucional de Johns Hopkins University y Mass General Brigham aprobaron este estudio, y los familiares de cada paciente dieron su consentimiento para el uso de los tejidos para investigación. Evaluamos el tejido cerebral de autopsias de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y patología pulmonar confirmada. Evaluamos los cerebros de los primeros 5 casos de este tipo en la Universidad Johns Hopkins; para 2 de estos, solo estaban disponibles fragmentos de cerebro. Los casos del Mass General Brigham fueron seleccionados al azar de autopsias de individuos con COVID-19, realizadas entre el 14 de abril y el 15 de mayo de 2020, y que estaban libres de infartos. La información detallada sobre estos 15 pacientes, así como de los 2 pacientes de control sin COVID-19 se proporciona en el **eTable** en el Suplemento. Se eligieron casos negativos de COVID-19, debido a que eran comparables en edad a los pacientes, y a la presencia de cambios hipóxico-isquémicos en el cerebro. En la autopsia, el cráneo se abrió con herramientas manuales o una sierra con una cubierta de vacío para prevenir la aerosolización. Los cerebros se fijaron en formalina 10%, durante 2 semanas, y luego se examinaron a simple vista, y se seccionaron para la evaluación microscópica.

Resultados | En 5 casos, en los capilares corticales (**Tabla**), identificamos núcleos de células grandes morfológicamente consistentes con megacariocitos (**Figura, A**). Para caracterizar aún más a estas células, realizamos inmunohistoquímica para CD61 y CD42b, marcadores de plaquetas y megacariocitos. CD61 etiquetó a estas células (**Figura, B**), al igual que CD42b (**Figura, C**), lo que confirma su identidad de megacariocito. Las células eran distintas a las de los agrupados de plaquetas, que se encontraron en precipitados intravasculares post mortem (**Figura, D**). Evaluación de la corteza de los 2 pacientes que dieron negativo para COVID-19, y que tenía cambios cerebrales hipóxicos, no demostraron megacariocitos en CD61.

Table. Clinical Information for Affected Patients^a

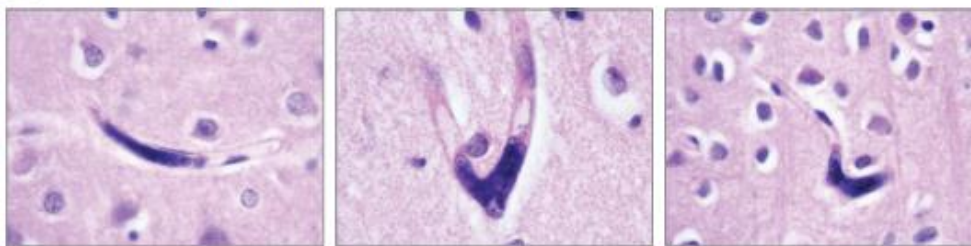
Age, y/sex	Key medical history	Platelet count, $\times 10^3/\mu\text{L}$		Hematocrit, %		White blood cell count, $/\mu\text{L}$	
		Range	Laboratory reference range	Range	Laboratory reference range	Range	Laboratory reference range
50s/Male	Myasthenia gravis	143-494	150-350	22.5-43.8	41.0-53.0	8500-45 260	4500-11 000
60s/Female	Coronary artery disease, chronic kidney disease, monoclonal gammopathy of undetermined significance	137-219	150-450	18.2-27.9	36.0-48.0	3210-6700	4000-10 000
70s/Male	End-stage kidney disease, vascular dementia	170-212	150-450	34.0-38.4	40.0-54.0	10 170-27 630	4000-10 000
40s/Male	Diabetes	No values measured; the patient died shortly after arrival to emergency department					
70s/Male	Rheumatoid arthritis, hypertension, Parkinson disease	187-642	150-450	33.0-38.2	40.0-54.0	2500-26 860	4000-10 000

SI conversion factors: To convert hematocrit to proportion of 1.0, multiply by 0.01; platelet count to $\times 10^9/\text{L}$, multiply by 1; white blood cell count to $\times 10^9/\text{L}$, multiply by 0.001.

^a No patients underwent extracorporeal membrane oxygenation.

Figure. Megakaryocytes in Cortical Capillaries of Patients With Coronavirus Disease 2019

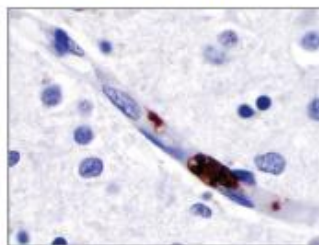
A Megakaryocytes in cortical capillaries



B Megakaryocytes (CD61)



C Megakaryocytes (CD42b)



D Platelet clusters (CD61)



A, Examples of megakaryocytes in cortical capillaries from affected cases (hematoxylin-eosin). B, CD61 antibody confirms megakaryocyte identity (cellmarque 161M-18; clone Ms/2f2). C, CD42b antibody further confirms megakaryocyte identity (abcam Ab183345; clone SP219). D, Platelet clusters also stained with CD61 antibody and are readily distinguished from megakaryocytes morphologically. The section thickness was 10 μm . Original magnification was $\times 1000$ except for panel C (original magnification $\times 600$).

Discusión | Antes de esta pandemia, los neuropatólogos del estudio (D.W.N. e I.H.S.) no habíamos visto megacariocitos en los vasos cerebrales vasos, y no encontramos ninguna referencia a esto en la literatura. Un informe reciente mostró que estas células están en el cerebro infartado en el COVID-19,⁴ sugiriendo que podrían haber estado presentes en la circulación cerebral y entrado en el parénquima durante la hemorragia.

Varias líneas de evidencia indican que la disfunción endotelial puede contribuir a la enfermedad grave por COVID-19. El examen del pulmón demuestra megacariocitos,⁵ y estas células ahora han sido reportadas en otros órganos.⁶ Una posibilidad es que la alteración de la señalización endotelial o de otro tipo está reclutando megacariocitos en la circulación y de alguna manera les permite pasar a través de los pulmones. Aunque este estudio inicial no investiga el mecanismo, es notable que encontramos megacariocitos en los capilares corticales en el 33% de los casos examinados. Dado que la sección estándar de las autopsias cerebrales

toma muestras al azar solo una porción diminuta del volumen cortical, encontrar que estas células sugieren que la carga total podría ser considerable. Ocluyendo el flujo a través de los capilares individuales, estas células grandes podrían causar alteración isquémica en un patrón distinto, resultando potencialmente en una forma atípica de deterioro neurológico.

Referencias

1. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *NEngl J Med*. 2020;382(23):2268-2270. doi:[10.1056/NEJMc2008597](https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597)
2. Couzin-Frankel J. From 'brain fog' to heart damage, COVID-19's lingering problems alarm scientists. *Science*. Published July 31, 2020. Accessed January 28, 2021. doi:[10.1126/science.abe1147](https://doi.org/10.1126/science.abe1147)
3. Mukerji SS, Solomon IH. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci Lett*. 2021;742:135528. doi:[10.1016/j.neulet.2020.135528](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135528)
4. Jensen MP, Le Quesne J, Officer-Jones L, et al. Neuropathological findings in two patients with fatal COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol*. Published online September 8, 2020. doi:[10.1111/nan.12662](https://doi.org/10.1111/nan.12662)
5. Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, da Silva LFF, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020;77(2):186-197. doi:[10.1111/his.14160](https://doi.org/10.1111/his.14160)
6. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100434. doi:[10.1016/j.eclinm.2020.100434](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100434)