

Dalla sepsi al COVID-19: il ruolo emergente di MDW

Giovanni Riva¹, Vincenzo Nasillo¹, Mario Luppi², Enrico Tagliafico¹, Tommaso Trenti¹

¹Dipartimento Interaziendale ad Attività Integrata Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, SSD Ematologia Diagnostica e Genomica Clinica, AUSL/AOU di Modena

²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, UOC Ematologia, AOU di Modena

Questo lavoro è stato in parte presentato al 53° Congresso Nazionale SIBioC, 11-13 Ottobre 2021, Virtual Edition, quale Comunicazione Orale

ABSTRACT

From sepsis to COVID-19: the emerging role of Monocyte Distribution Width (MDW).

Immune activation of the monocyte-macrophage population plays a pivotal role in the systemic hyper-inflammatory response, typically observed during severe dysimmune diseases, such as sepsis and COVID-19. In this commentary, we have reviewed the literature data on the novel cytometric marker of monocyte activation, known as MDW (Monocyte Volume Distribution Width), a monocyte dimensional parameter obtainable by blood count examination, which has recently been approved for clinical use as "Early Sepsis Indicator" (ESId), in patients accessing the Emergency Department. In particular, in this Opinion paper, we highlight the main clinical applications and relevant perspectives of this new test: from its use for (early) diagnosis of sepsis, in different hospital settings, to its emerging prognostic role in patients with COVID-19, as a biomarker of disease severity. In view of the reported evidence, we discuss the clinico-pathological notion that, basically, severe COVID-19 can be considered a new form of viral sepsis. Further clinical studies are needed to better understand the pre-analytical and analytical variables of this parameter, correlate MDW dynamics with those of other humoral and cytometric markers, and validate the new diagnostic and prognostic applications of MDW on large multicenter case series.

Parole chiave: monociti, COVID-19, sepsi

ATTIVAZIONE MONOCITARIA, TRA SEPSI E COVID-19

I monociti circolanti, reclutati dal midollo osseo verso gli organi danneggiati in seguito ad infezione o danno tissutale, si trovano al centro del complesso crocevia tra difesa immunitaria, infiammazione sistemica e riparazione tissutale. Infatti, i monociti ed i macrofagi svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione dell'immunità cellulare, sia innata che adattativa, nonché dell'immunità umorale, della cascata del complemento e dell'emostasi. In seguito ad una massiva attivazione immunitaria, come nella sepsi ed in altre malattie iper-infiammatorie sistemiche, queste cellule vanno incontro a modifiche strutturali e funzionali che consentono loro di svolgere

un'ampia serie di attività immunomodulatorie, tipicamente mediate da citochine e chemochine pro-infiammatorie ed inibitorie, ma anche da interazioni cellula-cellula, inclusa la fagocitosi. Nella diagnostica della sepsi, infatti, è stato consolidato l'uso di diversi biomarcatori che misurano i livelli di specifiche proteine plasmatiche prodotte in corso di attivazione monocitaria, principalmente procalcitonina (PCT), presepsina (sCD14-ST) ed interleuchina-6 (IL-6) (1-3).

In considerazione di tale premessa, appare ragionevole che la deregolazione del sistema monocito-macrofagico possa costituire la pietra angolare della risposta iper-infiammatoria sistemica (la cosiddetta "cytokine storm") e del danno polmonare (polmonite interstiziale con severa insufficienza respiratoria), che

Corrispondenza a: Giovanni Riva, Dipartimento Interaziendale ad Attività Integrata Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, SSD Ematologia Diagnostica e Genomica Clinica, AUSL/AOU di Modena, Via del Pozzo 71 - 41124 Modena, email: g.riva@ausl.mo.it

Ricevuto: 24.06.2022

Revisionato: 25.07.2022

Accettato: 01.09.2022

Publicato on-line: 16.09.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.060

caratterizzano la forma grave della malattia associata ad infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19) (4-6). Il ruolo centrale dell'attivazione monocitaria nelle diverse fasi cliniche del COVID-19 è stato evidenziato fin dall'inizio della pandemia, richiamando l'attenzione non solo sulla necessità di comprendere meglio il contributo del sistema monocito-macrofagico nell'immunopatogenesi del COVID-19, ma anche sulla opportunità di sviluppare nuovi esami con finalità prognostiche basati su marcatori monocitari, con impatto significativo nella gestione dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 (4).

MDW COME INDICATORE PRECOCE DI SEPSI

L'ampiezza della distribuzione del volume dei monociti (Monocyte Distribution Width, MDW) è un parametro citometrico emergente, che viene misurato automaticamente da nuovi analizzatori ematologici (serie DxH, Beckman Coulter Inc, Brea, California, USA) ed integrato nell'esame emocromocitometrico (CBC). MDW risulta strettamente correlato alle modifiche del volume cellulare che si verificano nell'intera popolazione monocitaria circolante, in seguito ad una robusta stimolazione immunitaria. Coerentemente con ciò, MDW è stato originariamente descritto come marcatore precoce di sepsi (Early Sepsis Indicator, ESId) nei pazienti in Pronto Soccorso (PS) (7). Tale uso diagnostico di MDW (recentemente approvato nel setting del PS) è stato confermato anche nel setting della Terapia Intensiva (Intensive Care Unit, ICU), mostrando in particolare un alto valore predittivo negativo (VPN). In un recente lavoro di meta-analisi, Agnello et al. (8) hanno analizzato 10 studi clinici mirati alla valutazione del parametro MDW nel setting PS o ICU (circa 9 500 pazienti in totale, di cui 1 370 con sepsi), fornendo una valutazione globale dell'accuratezza diagnostica di MDW per la diagnosi di sepsi. L'area sotto la curva (Area Under the Curve, AUC) complessiva è risultata di 0,85 (sensibilità 0,79; specificità 0,78) e 0,82 (sensibilità 0,83; specificità 0,70), utilizzando i criteri Sepsis-2 e Sepsis-3, rispettivamente. Pur riconoscendo le limitazioni di tale meta-analisi (principalmente dovute all'ancor piccolo numero di studi su MDW nella sepsi), questi risultati globalmente ben supportano il ruolo chiave di MDW come biomarcatore (precoce) di sepsi nel setting di emergenza o cure intensive (8). In aggiunta, un altro significativo studio di Crouser et al. (9) ha dimostrato che MDW, inserito come quarto criterio del qSOFA score (quick Sequential Organ Failure Assessment), migliora la prestazione diagnostica dello score per sepsi in fase precoce (9). Oltre a questo importante ruolo diagnostico, il monitoraggio di MDW durante il ricovero in ICU ha permesso di rivelarne anche il suo potenziale prognostico, suggerendo un'associazione diretta tra valore assoluto di MDW e gravità della sepsi, indipendentemente dall'eziologia della stessa (8,10).

MDW NEI PAZIENTI COVID-19: UN NUOVO ESEMPIO DI SEPSI VIRALE

Con l'avvento della pandemia, un numero crescente di studi clinici ha mostrato alcune notevoli applicazioni

di MDW nei pazienti COVID-19 ospedalizzati (11-13). Utilizzando una soglia simile (≈ 20), questi lavori hanno complessivamente dimostrato che MDW è significativamente più elevato nei casi di COVID-19 rispetto ai pazienti non-COVID-19 (AUC compresa tra 0,70 e 0,91), suggerendo così che MDW potrebbe supportare una rapida diagnosi differenziale all'arrivo del paziente in PS (14). Tuttavia, attualmente, con la disponibilità di una rapida risposta diagnostica fornita dai test molecolari e antigenici per SARS-CoV-2, appare meno evidente l'utilità pratica di un esame diagnostico indiretto come MDW. Inoltre, è logico aspettarsi che MDW, considerando la sua primaria funzione di indicatore precoce di sepsi, possa non distinguere correttamente tra casi di COVID-19 e quelli di sepsi di altra origine, mostrando così una bassa specificità nel supportare la diagnosi di COVID-19.

Di fatto, comunque, la dimostrazione che un biomarcatore di sepsi, quale MDW, risulti significativamente elevato nei pazienti con COVID-19 grave, assume una notevole rilevanza dal punto di vista concettuale, nel tentativo di comprendere meglio la letale entità clinico-patologica associata alla pandemia di SARS-CoV-2. Infatti, considerando gli studi clinici sopracitati (7-14), MDW evidentemente fornisce un affascinante collegamento diretto tra la diagnosi di sepsi e quella di COVID-19, e così, transitivamente, MDW può supportare con forza l'idea che il COVID-19 in forma grave rappresenti effettivamente un nuovo tipo di sepsi virale. Seguendo questo ragionamento sillogistico, i dati su MDW andrebbero quindi a costituire un'ulteriore robusta prova (o forse anche la classica "smoking gun") che il COVID-19 grave sia, a tutti gli effetti, una sepsi. Molto recentemente, è anche emerso come l'iperattivazione dell'inflammasoma possa costituire un suggestivo meccanismo immunobiologico che sta alla base della sepsi, del COVID-19 e dell'aumento del valore di MDW (15,16).

Storicamente, la nozione che la forma grave di COVID-19 possa essere una sepsi virale è stata proposta sin dai primi mesi della pandemia, originariamente supportata dalle pubblicazioni del nostro gruppo (17,18), mentre, inizialmente, la principale corrente di pensiero era quella di considerare COVID-19 come una malattia iper-infiammatoria, cioè con caratteristiche simili alla MAS (Macrophage Activation Syndrome) e alla HLH (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis) (19-22). In questa visione, risultava centrale la cosiddetta tempesta citochinica ("cytokine storm"), che effettivamente, come punta dell'iceberg, emergeva subito evidente nel quadro clinico-laboratoristico del paziente COVID-19 ricoverato in ICU. In questo scenario, l'immunità B e T linfocitaria era vista come il braccio effettore disimmune della sindrome iper-infiammatoria. In linea con questa interpretazione, la terapia steroidea ed altre terapie immunosoppressive, principalmente con anticorpi monoclonali anti-IL-6 ed anti-Tumor Necrosis Factor (TNF), sono state ampiamente testate nelle prime fasi della pandemia, con alterni risultati. In parallelo, tuttavia, l'altrettanto marcata linfopenia T-cellulare, spesso ingravescente con il peggioramento del quadro clinico, fu presto identificata

come tipica anomalia del profilo laboratoristico associato a COVID-19, con chiaro significato prognostico (23,24). Il riconoscimento dell'importante deficit dell'immunità protettiva T-linfocitaria nel COVID-19 ha quindi delineato un quadro clinico-patologico più complesso, evidentemente più affine a quella condizione critica di "disregolata risposta immune dell'ospite all'infezione", che si trova alla base dell'attuale definizione di sepsi (25,26). Fondamentalmente, dal punto di vista immunologico, il carattere distintivo della sepsi è proprio rappresentato dal complicato connubio tra iper-infiammazione ed immunodeficienza (27), che si traduce in una sindrome clinica letale, con frequente insorgenza di coagulopatia ed insufficienza multiorgano (MOF) (28). L'innovativo concetto che il COVID-19 grave sia di fatto una (nuova) forma di sepsi virale è stato quindi progressivamente riconosciuto dalla comunità scientifica; resta ancora da chiarire se COVID-19 costituisca una entità peculiare nel panorama delle sepsi virali, oppure possa rappresentare solo un'ulteriore eziologia di una altresì tipica sepsi virale. Quest'ultima idea in particolare è stata sostenuta in un Editoriale di Jean-Louis Vincent, dal titolo "COVID-19: it's all about sepsis" (29). Tipicamente, la fase iniziale della replicazione virale di SARS-CoV-2 può essere seguita da una inadeguata risposta immune che porta ad una malattia sistemica, con innesco di una endotelopatia trombotica e peggioramento dell'ipossia multiorgano, fino al decesso del paziente: quindi, secondo l'attuale definizione di sepsi (Sepsis-3) (30), il COVID-19 grave dovrebbe essere considerato una sepsi (29).

Riconoscere il COVID-19 come sepsi non è solo una questione di inquadramento concettuale o di semantica, ma può avere una notevole ricaduta sulla gestione clinica dei pazienti con COVID-19 ricoverati in ICU. In effetti, ad un anno dallo scoppio della pandemia, la rivista *Cell* ha pubblicato un importante lavoro di revisione concettuale ed operativa del COVID-19, che propone una riorganizzazione formale delle attuali conoscenze sulla malattia, mettendone in luce i principali aspetti immunopatologici ed i relativi approcci clinico-terapeutici (31). Dal punto di vista immunopatologico, si riconosce che il decorso del COVID-19 può progredire fino ad una fase tardiva, caratterizzata da un impatto sistemico della malattia, che tipicamente può instaurarsi alla fine della seconda settimana, per poi evolvere nelle settimane successive verso una "franca sepsi virale, con insufficienza respiratoria e decesso del paziente" (31). Per quanto riguarda l'approccio terapeutico al COVID-19, sono emerse tre strategie generali: colpire il virus con i farmaci antivirali, sviluppare vaccini che possano prevenire o mitigare la malattia, e correggere la deviazione della risposta immune del paziente, per evitare la malattia grave ed il decesso (31). Quest'ultima opzione terapeutica si è rivelata quella con maggiori difficoltà applicative, in quanto verosimilmente si è scontrata con le stesse problematiche sorte nella sepsi (32). Risulta ormai evidente che sarà necessario sviluppare nuovi approcci immunoterapeutici individualizzati (medicina personalizzata), che possano efficacemente modulare la risposta immune a seconda della fase di malattia, da un lato sopprimendo l'iper-infiammazione "innata"

e dall'altro attivando la risposta "adattativa" T-cellulare antivirale protettiva (17,18,31). Per guidare efficacemente i trattamenti immunomodulatori nel COVID-19, così come in altre sepsi, diventerà quindi fondamentale l'utilizzo di adeguati marcatori infiammatori/immunologici, possibilmente facili da ottenere nella pratica clinica: alcuni in grado di descrivere in modo puntuale l'intensità della tempesta citochinica, con una cinetica ad alto valore prognostico, altri che possano misurare il deficit T-linfocitario, sia dal punto di vista quantitativo che funzionale. In questo contesto, MDW può rappresentare un nuovo promettente parametro per monitorare il livello di infiammazione sistemica ed indirizzare l'uso di terapie immunosoppressive, da utilizzare routinariamente da solo o in combinazione con altri parametri biomorali e clinici, mirando a sviluppare nuovi score predittivi dell'evoluzione di malattia.

MDW COME PARAMETRO PROGNOSTICO NEL MONITORAGGIO DEL COVID-19

In un recente studio pilota, basato su misurazioni seriate di MDW in una coorte di 87 pazienti con COVID-19 grave o lieve/moderato, ricoverati in ICU o in reparti di terapia subintensiva, abbiamo dimostrato per la prima volta che il test MDW può essere sfruttato come fattore prognostico nel COVID-19 (33). I valori di MDW sono risultati significativamente correlati con i comuni biomarcatori infiammatori (come proteina C reattiva, ferritina e fibrinogeno), con la severità della malattia (valutata mediante SOFA score), ed infine con l'outcome finale (sopravvivenza/decesso) del paziente COVID-19 (AUC 0,76; VPN 0,93; valore soglia 26,4), offrendo così una "proof of concept" del fatto che MDW non è solo un biomarcatore diagnostico di sepsi, ma anche un marcatore prognostico della iper-infiammazione sistemica che può emergere in corso di COVID-19. Inoltre, abbiamo anche osservato come la cinetica stessa di MDW durante il ricovero ben corrisponda alle diverse traiettorie cliniche dei pazienti COVID-19 (tre pattern principali: fase critica di malattia, seguita da completo recupero; malattia stabile lieve/moderata; malattia progressiva letale), arrivando così a suggerire che l'evoluzione di MDW possa avere un significato prognostico rilevante in questo contesto, e probabilmente, in generale, nella sepsi (33).

Più recentemente, in linea con queste osservazioni sul valore prognostico delle dinamiche di MDW durante il monitoraggio dei pazienti COVID-19, un'interessante analisi longitudinale di MDW in una casistica di 60 pazienti COVID-19 ha formalmente dimostrato che il parametro "delta MDW" (nel caso specifico, la variazione tra prima e terza misurazione durante la degenza) risulta significativamente associato all'outcome finale del paziente: i pazienti che mostravano una tendenza decrescente di MDW (rispetto alla prima determinazione) avevano una prognosi migliore rispetto a quelli con MDW in aumento o stabile (AUC 0,84) (34).

Inoltre, tale valore prognostico di MDW è stato ulteriormente confermato in altri due studi clinici che hanno coinvolto più ampie coorti di pazienti con COVID-19. Nel primo studio, che includeva 550 pazienti,

MDW è stato monitorato quotidianamente dal giorno del ricovero fino al giorno +7 (o fino al momento della dimissione/decesso), ottenendo una accurata predizione della comparsa di insufficienza respiratoria grave, in particolare quando MDW (valore soglia 23,5) veniva combinato con il parametro quantitativo cellulare NLR (rapporto neutrofili/linfociti) (35). Nel secondo studio, che ha analizzato retrospettivamente 2454 pazienti COVID-19, MDW è risultato significativamente correlato in modo diretto con alcuni classici marcatori infiammatori (PCR, Lattato Deidrogenasi, ferritina e D-dimero), ed in particolare, un valore di MDW >24,7 è stato identificato come miglior valore decisionale per predire una prognosi avversa della malattia (36).

Sulla base delle attuali evidenze, abbiamo recentemente proposto un modello preliminare per l'interpretazione clinica di MDW nel monitoraggio dei pazienti COVID-19 (37) (Figura 1). Un valore di MDW elevato (>25), è tipicamente riscontrato nei pazienti più critici, con tempesta citochinica, e con una mortalità di oltre un terzo dei casi. Ad un valore di MDW intermedio, tra 20 e 25, si associa una malattia infiammatoria sistemica, sintomatica ma non critica. Con MDW basso (<20), si identifica il gruppo di pazienti con esiti favorevoli, cioè in fase di convalescenza o guariti (e, verosimilmente, anche gli asintomatici), caratterizzati da una bassa o nulla infiammazione sistemica (37).

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

I dati riportati finora in letteratura suggeriscono che MDW possa costituire un nuovo marcatore infiammatorio con valore prognostico (marcatore di gravità), utile applicabile nel monitoraggio clinico-laboratoristico dei pazienti con COVID-19. Rispetto ai classici biomarcatori infiammatori di tipo plasmatico (come PCT, IL-6 ed altre citochine e proteine di fase acuta), MDW sostanzialmente si distingue come nuovo parametro di tipo citometrico,

relato alle caratteristiche morfo-funzionali di un'importante popolazione cellulare dell'immunità innata, come quella dei monociti. Di fatto, la determinazione di MDW può fornire un nuovo tipo di informazione, di carattere citometrico-attivazionale (*versus* umorale-secretorio degli altri suddetti marcatori), utile per definire meglio lo stato di attivazione monocitaria e, più in generale, il livello di infiammazione sistemica di un paziente. Ad oggi, essendo MDW un parametro ancora relativamente recente, misurato soltanto da alcuni analizzatori ematologici, le problematiche pre-analitiche ed analitiche dell'esame, così come le analisi comparative con altri marcatori infiammatori e di sepsi, sono riportate solo raramente in letteratura (38-40). Resta da verificare in studi interventistici pianificati *ad hoc*, se effettivamente il monitoraggio di MDW possa essere adottato nella pratica clinica per contribuire alle decisioni terapeutiche, in modo da ottenere un impatto significativo sulla gestione clinica dei pazienti con sepsi/COVID-19.

Ad ogni modo, in aggiunta ad un primo utilizzo statico di MDW nel processo diagnostico di sepsi e COVID-19, sembra giunto il momento di indagare meglio in che modo MDW possa essere anche utilizzato come fattore prognostico dinamico, nel monitoraggio routinario dei pazienti ricoverati per COVID-19 (così come, probabilmente, in pazienti con sepsi di altra origine). In effetti, alcuni lavori suggeriscono l'idea che una particolare utilità di questo nuovo test possa risiedere nella valutazione della evoluzione dei valori di MDW, durante il decorso clinico del paziente (33,34,37). Appare inoltre possibile ipotizzare che l'uso prognostico di MDW possa avere un impatto importante anche nella gestione territoriale dei pazienti COVID-19 (con forma lieve o asintomatica). Infatti, nei pazienti COVID-19 in isolamento domiciliare, le principali scelte clinico-assistenziali riguardano soprattutto la necessità di ospedalizzazione e/o la decisione di iniziare un trattamento precoce con farmaci antivirali ed anticorpi monoclonali. In quest'ottica,

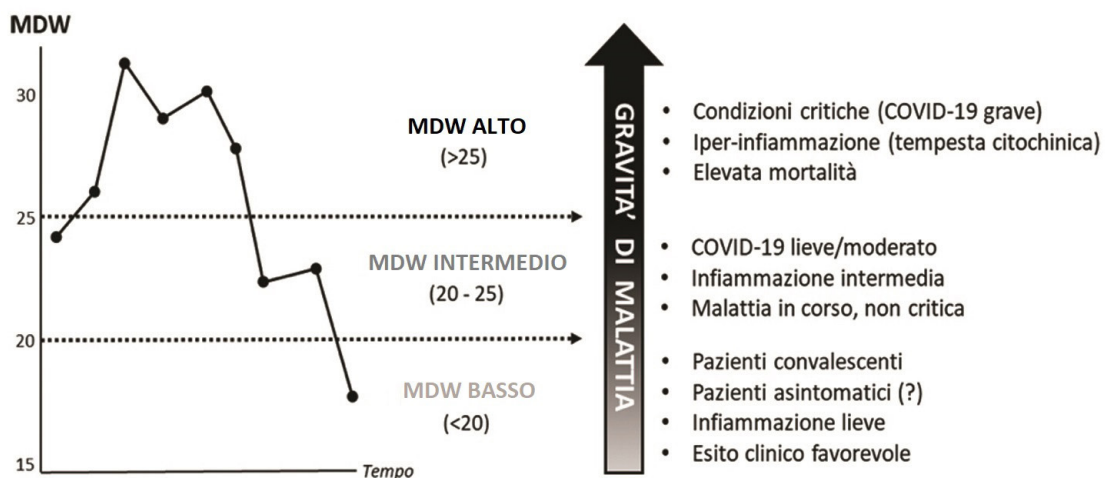


Figura 1
Modello preliminare per l'utilizzo di MDW nel monitoraggio dei pazienti con COVID-19 (adattata dal riferimento 37).

MDW potrebbe rappresentare un utile parametro ematico con valenza prognostica, potenzialmente eseguibile mediante prelievo domiciliare nei pazienti a rischio.

In prospettiva, ulteriori studi su ampie coorti di pazienti, in differenti setting clinici, sono richiesti per definire i migliori valori decisionali di MDW a fini prognostici e, potenzialmente, per utilizzare le nuove informazioni prognostiche nell'ambito di una valutazione continua del rischio di evoluzione in pazienti con malattia iper-infiammatoria sistemica. Operativamente, sarà utile identificare nuovi modelli predittivi multi-parametrici (basati su score prognostici che combinino biomarcatori cellulari, umorali ed altri parametri clinici), con l'obiettivo ultimo di sviluppare un valido strumento laboratoristico di supporto al processo decisionale clinico-terapeutico, durante le diverse fasi del COVID-19 e, più in generale, della sepsi.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

- Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2011;11:762-74.
- Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2019;7:22.
- Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care* 2020;24:287.
- Martinez FO, Combes TW, Orsenigo F, et al. Monocyte activation in systemic Covid-19 infection: Assay and rationale. *EBioMedicine* 2020;59:102964.
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020;20:355-62.
- Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and macrophages in COVID-19. *Front Immunol* 2021;12:720109.
- Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, et al. Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker. *Chest* 2017;152:518-26.
- Agnello L, Vidali M, Lo Sasso B, et al. Monocyte distribution width (MDW) as a screening tool for early detecting sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2022;60:786-92.
- Crouser ED, Parrillo JE, Martin GS, et al. Monocyte distribution width enhances early sepsis detection in the emergency department beyond SIRS and qSOFA. *J Intensive Care* 2020;8:33.
- Piva E, Zuin J, Pelloso M, et al. Monocyte distribution width (MDW) parameter as a sepsis indicator in intensive care units. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:1307-14.
- Ognibene A, Lorubbio M, Magliocca P, et al. Elevated monocyte distribution width in COVID-19 patients: The contribution of the novel sepsis indicator. *Clin Chim Acta* 2020;509:22-4.
- Zeng X, Xing H, Wei Y, et al. Monocyte volumetric parameters and lymph index are increased in SARS-CoV-2 infection. *Int J Lab Hematol* 2020;42:e266-9.
- Lin H-A, Lin S-F, Chang H-W, et al. Clinical impact of monocyte distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio for distinguishing COVID-19 and influenza from other upper respiratory tract infections: A pilot study. *PLoS One* 2020;15:e0241262.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Pooled analysis of monocyte distribution width in subjects with SARS-CoV-2 infection. *Int J Lab Hematol* 2021;43:O161-3.
- Eisinger GJ, Osman W, Prather ER, et al. Inflammasome activation in an in vitro sepsis model recapitulates increased monocyte distribution width seen in patients with sepsis. *Crit Care Explor* 2022;4:e0631.
- Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021;21:694-703.
- Riva G, Nasillo V, Tagliafico E, et al. COVID-19: more than a cytokine storm. *Crit Care* 2020;24:549.
- Riva G, Nasillo V, Tagliafico E, et al. COVID-19: room for treating T cell exhaustion? *Crit Care* 2020;24:229.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
- Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20:269-70.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473-4.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. The role of cytokines including Interleukin-6 in Covid-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020;19:102537.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:762-8.
- Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620-9.
- Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med* 2020;8:946-9.
- Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395:1517-20.
- Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest* 2016;126:23-31.
- van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2017;17:407-20.
- Vincent JL. COVID-19: it's all about sepsis. *Future Microbiol* 2021;16:131-3.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
- Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell* 2021;184:1671-92.
- Davies R, O'Dea K, Gordon A. Immune therapy in sepsis: are we ready to try again? *J Intensive Care Soc* 2018;19:326-44.
- Riva G, Castellano S, Nasillo V, et al. Monocyte Distribution Width (MDW) as novel inflammatory marker with prognostic significance in COVID-19 patients. *Sci Rep* 2021;11:12716.
- Lorubbio M, Tacconi D, Iannelli G, et al. The role of Monocyte Distribution Width (MDW) in the prognosis and monitoring of COVID-19 patients. *Clin Biochem* 2022;103:29-31.
- Hossain R, Ayub S, Tarabichi Y. Monocyte distribution width adds prognostic value in detection of COVID-19 respiratory failure. *Int J Lab Hematol* 2022;44:e64-6.
- Alsuwaidi L, Al Heialy S, Shaikh N, et al. Monocyte distribu-

- tion width as a novel sepsis indicator in COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 2022;22:27.
37. Riva G, Nasillo V, Luppi M, et al. Linking COVID-19, monocyte activation and sepsis: MDW, a novel biomarker from cytometry. *EBioMedicine* 2022;75:103754.
 38. Agnello L, Giglio RV, Gambino CM, et al. Time-dependent stability of monocyte distribution width (MDW). *Clin Chim Acta* 2022;533:40-1.
 39. Agnello L, Lo Sasso B, Vidali M, et al. Validation of monocyte distribution width decisional cutoff for sepsis detection in the acute setting. *Int J Lab Hematol* 2021;43:O183-5.
 40. Wu J, Li L, Luo J. Diagnostic and prognostic value of monocyte distribution width in sepsis. *J Inflamm Res* 2022;15:4107-17.