

Long covid: evidenze scientifiche e definizione clinico-diagnostica

Il Covid-19 ha colpito centinaia di milioni di persone in tutto il mondo, una percentuale relativamente ampia delle quali continua a soffrire di sintomi persistenti e a volte debilitanti, che non si risolvono nel corso di molti mesi. A questi pazienti viene data la diagnosi di Covid lungo o sequele post-acute di Covid-19 (PASC). È probabile che i singoli pazienti con una diagnosi di PASC abbiano diversi fattori biologici sottostanti che guidano i loro sintomi, nessuno dei quali si esclude a vicenda

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**¹, **Vito Sollazzo**¹, **Marco Sperandeo**², **Immacolata Panettieri**³, **Paride Morlino**¹, **Angelo Benvenuto**¹

► Introduzione

Il Covid-19 ha colpito centinaia di milioni di persone in tutto il mondo. Inizialmente, le autorità e i sistemi sanitari si sono concentrati principalmente sulla fase acuta della malattia a causa delle sue complicazioni e della mortalità immediate. Questo approccio ha sottovalutato l'impatto del Covid-19 sui sopravvissuti, una percentuale relativamente ampia dei quali continua a soffrire di sintomi in corso, a volte debilitanti. Il post-Covid-19, noto anche come "Covid lungo" o "sequele post-acute di Covid-19 (*Post-Acute Sequelae of Covid-19, PASC*)", è un fenomeno caratterizzato da sintomi persistenti in seguito al recupero da Covid-19. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce "condizione post Co-

vid-19" come "una storia di infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, di solito a 3 mesi dall'inizio del Covid-19 con sintomi che durano almeno 2 mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa".

I sintomi di Covid lungo più comuni sono debolezza, affaticamento, dispnea, deterioramento cognitivo e disturbi dell'olfatto e del gusto. Ciò ricorda le sindromi da fatica a seguito di altre malattie infettive, come il virus di Epstein-Barr, il virus della dengue, la chikungunya e la febbre Q o altre sindromi con fisiopatologia sconosciuta come la sindrome da stanchezza cronica e la fibromialgia. È imperativo discernere tra il lungo Covid e le sindromi postinfettive specifiche che si verificano dopo il Covid-19. Quest'ultimo si riferisce a diverse entità distinte con fisiopatologia precedentemente stabilita che si associano a Covid-19 e tendono a comparire durante il periodo postinfettivo, di solito fino a 12 settimane dalla diagnosi. Questi includono perimiocardite, tiroidite, porpora trombocitopenica idiopatica, sindro-

me di Guillain-Barré. Esiste una base scientifica che implica che questi possano apparire in seguito a malattie infettive e la loro associazione con Covid è plausibile, sebbene richieda ulteriori prove attraverso studi basati sulla popolazione.

► Aspetti di immunobiologia e fisiopatologia

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi fisiopatologici, principalmente la disregolazione immunitaria e l'endotelioipatia che colpiscono i polmoni, il cuore e il sistema nervoso centrale o periferico. Tuttavia, queste ipotesi non sono state ancora ben stabilite né definite e sono attualmente in fase di studio. Considerando che gli studi longitudinali hanno riportato una sostanziale diminuzione della prevalenza di ciascuno dei sintomi del Covid lungo, è ragionevole affermare che il Covid lungo è una condizione medica autolimitante. Tuttavia, considerando il suo peso, la natura debilitante e il fatto che un gruppo non trascurabile di individui può soffrire per periodi estremamente lunghi, è

¹ Dipartimento Internistico Multidisciplinare Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo (FG)

² Dipartimento di Scienze Mediche - IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo (FG)

³ Dipartimento Internistico - AOU Policlinico "Ospedali Riuniti", Foggia

necessario impegnarsi per valutare gli interventi volti ad abbreviare il periodo di tempo per la completa risoluzione dei sintomi.

I potenziali contributori ai sintomi della PASC includono conseguenze da lesioni acute SARS-CoV-2 a uno o più organi, serbatoi persistenti di SARS-CoV-2 in alcuni tessuti, riattivazione di agenti patogeni neurotrofici come gli herpesvirus in condizioni di disregolazione immunitaria Covid-19, interazioni SARS-CoV-2 con le comunità del microbioma/viroma dell'ospite, problemi di coagulazione, segnalazione disfunzionale del tronco encefalico/nervo vago, attività in corso delle cellule immunitarie innescate e autoimmunità dovuta al mimetismo molecolare tra il patogeno e le proteine dell'ospite.

► **Quadro clinico e considerazioni diagnostiche**

Esistono rapporti contrastanti sulla prevalenza del Covid lungo, che vanno dal 5% e fino a circa l'80% a seconda della popolazione intervistata, delle definizioni di classificazione, della gravità della malattia acuta e del tempo trascorso dall'episodio acuto. La prevalenza può essere soggetta a modifiche nel tempo, riflettendo l'emergere di nuove varianti virali (ad esempio, varianti delta e omicron) e l'effetto dei vaccini sulla gravità della malattia e potenzialmente sul Covid stesso lungo.

I fattori di rischio per il lungo Covid stabiliti finora includono un'associazione positiva con la gravità della malattia acuta e un rischio più elevato tra le donne. Anche gli individui di mezza età (40-60 anni) sono maggiormente a rischio di Covid lungo rispetto agli adulti più giovani; tuttavia, ciò può essere confuso dalla gravità della malattia

e giustifica ulteriori ricerche sull'argomento.

Le sequele post-acute di Covid-19 vengono diagnosticate in pazienti che hanno sviluppato Covid-19 acuto grave, ma anche in pazienti che hanno manifestato solo casi lievi o asintomatici. Sebbene più sistemi di organi possano essere coinvolti nel Covid-19 acuto, le manifestazioni più comuni sono sistemiche, respiratorie, gastrointestinali, cardiovascolari e neurologiche. Al contrario, le manifestazioni più comuni della sindrome post-Covid-19 sono sistemiche (affaticamento, debolezza muscolare, scarsa concentrazione, disturbi dell'olfatto e del gusto), neuropsichiatriche (insonnia, cefalea cronica, "nebbia cerebrale", difetti della memoria, disturbi dell'umore e sindromi dolorose), cardiache (palpitazioni, sincope, aritmie e sintomi posturali) e respiratori (dispnea, tosse, rinite cronica, faringodinia). Il 27% circa dei soggetti riporta sintomi persistenti dopo 60 giorni, con età compresa tra 50 ± 20 anni. Le donne hanno maggiori probabilità di riportare sintomi persistenti.

Il long Covid è dunque caratterizzato da un'abbondanza di sintomi somatici e psicosociali, mentre l'esame obiettivo, l'imaging e gli esami del sangue sono generalmente insignificanti. I sintomi variano nella loro intensità e possono diventare debilitanti, compromettendo la propria capacità di riguadagnare il funzionamento lavorativo e sociale pre-malattia. Anche il decorso dei sintomi può variare da individuo a individuo. Mentre la maggior parte segnala un miglioramento nel tempo, alcuni riferiscono sintomi costanti, un andamento crescente e decrescente o addirittura una tendenza al peggioramento. La durata di un lungo Covid è variabile e molti degli individui

affetti continuano a soffrire per lunghi periodi di tempo e le segnalazioni di sintomi che durano da 12 mesi e più sono abbondanti.

In assenza di segni specifici o di altri indizi diagnostici portanti, il Covid lungo viene diagnosticato escludendo altre condizioni cliniche. La valutazione degli individui con sintomi in corso a seguito di Covid-19 si basa su un'anamnesi meticolosa e su un esame fisico. Ogni volta che questi implicano un'entità post-infettiva accertata, il lavoro dovrebbe essere diretto all'entità sospettata. Nel contesto appropriato, dopo aver escluso i segni che suggeriscono una diagnosi alternativa, in un paziente che riporta sintomi tipici, si può tranquillamente ipotizzare un Covid lungo.

Va sottolineato che il Covid lungo di solito non è accompagnato da anomalie dei segni vitali, dell'esame obiettivo o dei parametri ematici. I medici dovrebbero quindi considerare tali anomalie come segni allarmanti, suggerendo un'altra diagnosi.

Questi segni includono febbre prolungata, sudorazione notturna, perdita di peso inspiegabile, marcatori di infiammazione significativamente elevati e qualsiasi altro test di laboratorio anormale. Sebbene la perdita di peso sia stata segnalata come un lungo sintomo di Covid in due studi, non la consideriamo tra i tipici sintomi di Covid lungo. Pertanto, si consiglia un'indagine approfondita in questi pazienti.

► **Management**

Occorre anzitutto riconoscere la sindrome clinica e rassicurare il paziente. Oltre alla sofferenza derivante dai sintomi debilitanti, molte persone che vivono da tempo il Covid resistono al dubbio, alla vergogna e allo stigma sociale. Uno dei

ruoli più importanti dei medici che si prendono cura delle persone con Covid lungo è riconoscere la sofferenza dei loro pazienti. Molti dei malati trovano conforto nella scoperta che la loro dura esperienza è un fenomeno comune. In assenza di interventi basati sull'evidenza, è particolarmente importante rassicurare il paziente. È importante dunque trasmettere il messaggio che il Covid lungo generalmente porta una buona prognosi e tende a risolversi nel tempo. È consigliabile inoltre informare i pazienti che la durata dei sintomi potrebbe essere molto lunga e che attualmente è impossibile prevedere il decorso individuale dei sintomi. Long Covid è un'entità debilitante che colpisce la vita di milioni di malati in tutto il mondo. Poiché la sua fisiopatologia non è ancora stata compresa, mancano ancora gli interventi volti a migliorare la qualità della vita e il tasso di risoluzione dei sintomi di accelerazione. I medici che si prendono cura di questi pazienti dovrebbero concentrare i

loro sforzi su tre aspetti principali: escludere altre entità, rassicurazione del paziente e il rinvio per la riabilitazione quando appropriato. Gli individui con malattie croniche e debilitanti, in particolare quelli con neoplasie, costituiscono una particolare sottopopolazione essendo più suscettibili al Covid-19 e forse anche al Covid lungo. Inoltre, i loro sintomi di Covid lungo non specifici e sistemici imitano la progressione o la recidiva della malattia e quindi possono porre dilemmi diagnostici. I medici dovrebbero essere consapevoli di questo fenomeno e avere familiarità con i sintomi tipici e con i segni allarmanti che implicano altre diagnosi. Questo approccio risparmierà ai pazienti inutili distress e procedure diagnostiche. Inoltre, un approccio olistico, rassicurazione e programmi di riabilitazione possono fornire a questi individui conforto e speranza, meriti che potenzialmente hanno un valore terapeutico, che è di particolare bisogno quando non vengono provati trattamenti diretti.

► Conclusioni e prospettive future

Una percentuale notevole di pazienti con Covid-19 mostra sintomi residui oltre l'infezione acuta. In un sottogruppo di questi individui, i sintomi possono persistere oltre le 12 settimane dall'esordio della malattia e sono classificati come sindrome post-Covid-19. Possono essere coinvolti più organi, ma le manifestazioni dominanti della sindrome post-Covid-19 sono polmonari, neuropsichiatriche, cardiovascolari e gastrointestinali. A causa dell'eterogeneità della patogenesi e delle manifestazioni della malattia, è fondamentale istituire definizioni di malattia canonica basate su criteri clinici e di laboratorio oggettivi. Una rigorosa profilazione seriale ad alta dimensione dei tessuti e del sangue periferico, che collega gli aspetti fisiopatologici alle presentazioni e ai risultati clinici, aiuterà a delineare quelle che potrebbero essere sindromi multiple che sono ancora incluse nel termine sindrome post-Covid-19.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Ackermann M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120-128.
- Berlit P, Bösel J et al. Neurological manifestations of Covid-19. Guideline of the German society of Neurology. *Neurol Res Pract* 2020; 2: 51.
- Carfi A, Bernabe R et al. Persistent symptoms in patients after acute Covid-19. *J Am Med Assoc* 2020; 324: 603-605.
- Chen L, Quach TT. Covid-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept. *Lancet Microbe* 2021; 2, e49-e50.
- Choi B, Choudhary M et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med* 2020; 383: 2291-2293.
- Del Rio C, Collins LF et al. Long-term health consequences of Covid-19. *J Am Med Assoc* 2020; 324: 1723-1724.
- Gaebler C, Wang Z et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 591: 639-644.
- Gupta A, Madhavan MV et al. Extrapulmonary manifestations of Covid-19. *Nat Med* 2020; 26: 1017-1032.
- Libby P, Luscher T. Covid-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020; 41: 3038-3044.
- Liotti FM, Menchinelli G et al. Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from Covid-19 with prior negative results. *JAMA Intern Med* 2020; 181: 702-704.
- Nalbandian A, Sehgal K et al. Post-acute Covid-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601-615.
- Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med* 2020; 173: 362-367.
- Shen Z, Xiao Y et al. Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 713-720.
- Wang EY et al. Diverse functional autoantibodies in patients with Covid-19. *Nature* 2021; 595: 283-288.
- Weerahandi H et al. Post-discharge health status and symptoms in patients with severe Covid-19. *J Gen Intern Med* 2021; 36: 738-745.