

Long-COVID: non solo polmone

(Prima parte)

Antonio Sacchetta

Il termine “long-COVID” (LC) nasce su Twitter, fuori dall’ambito scientifico, coniato da un paziente nella primavera 2020, ma ormai identifica una tra le sindromi cliniche che ci stanno maggiormente coinvolgendo, anche codificato nella versione 10 dell’International Classification of Diseases (ICD-10). Negli Stati Uniti i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno definito le “condizioni post-COVID” come una vasta gamma di sintomi, presenti 4 o più settimane dopo la prima infezione, che includono il LC (sintomi che durano settimane o mesi) e la sindrome persistente post-COVID, mentre per l’Organizzazione Mondiale della Sanità il LC è la “persistenza dei sintomi di solito oltre i 3 mesi di infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, della durata di almeno 2 mesi e non spiegata da diagnosi alternative”. Il nostro Istituto Superiore di Sanità, già in un rapporto del 1° luglio 2021, comprende nella definizione sia la forma sintomatica persistente che la sindrome post-COVID. La prevalen-

za varia secondo i dati pubblicati e oscilla dal 3 al 15% *sensu stricto*, ma dal 31 al 69% dei pazienti soffre di “*post-acute sequelae of COVID-19 (PASC)*”¹. Maggiore è la proporzione nel sesso femminile, nei più anziani (ma non in tutte le casistiche), in coloro che hanno avuto una forma grave in fase acuta e con comorbidità già presenti all’esordio, soprattutto obesità e diabete mellito, mentre fattori protettivi sono buon livello socio-economico ed essere operatore sanitario. Ma anche nei soggetti che non sono stati ospedalizzati, con quadro clinico acuto paucisintomatico, il LC è documentato e presente in studi osservazionali². La durata stimata del *cluster* dei sintomi di LG è stata 9,0 mesi (95% UI, 7,0-12,0 mesi) negli ospedalizzati e 4,0 mesi (95% UI, 3,6-4,6 mesi) fra i non ospedalizzati. Se identificassimo i fattori di rischio o dei biomarcatori per il LC potremmo concentrare il nostro supporto clinico su tale popolazione. Perché alcune persone sono più soggette? Coloro che avevano avuto più di cinque sintomi durante la prima settimana di malattia avevano 3,5 volte la probabilità di sviluppare LC, rispetto a coloro che avevano avuto meno sintomi³. Coloro che avevano

una carica virale maggiore durante le prime fasi dell'infezione erano più pronti a sviluppare sintomi persistenti. Bassi livelli di IgM erano più comuni tra chi ha sviluppato LG rispetto a coloro che sono guariti rapidamente. Combinando queste informazioni con l'età dei pazienti – e se erano asmatici – possiamo avere la possibilità di identificare chi ha un rischio moderato, alto o molto alto di sviluppare continui sintomi di COVID-19. Anche una pregressa infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), che infetta ca. il 90% della popolazione e solitamente persiste in forma inattiva, se riattivata precocemente dall'infezione da SARS-CoV-2, è associata in modo significativo allo sviluppo di sintomi persistenti. Oggigiorno studiamo molto il microbioma intestinale, un organo immunitario incredibile, così si è visto che alterazioni nella varietà e nel volume dei batteri residenti durante la fase iniziale dell'infezione porta ad avere un rischio maggiore di avere sintomi a sei mesi o più. Ulteriori studi sono necessari per capire se la modulazione di questi microbi possa facilitare il recupero dal LC. Una recente ricerca pubblicata su *The Lancet Infectious Diseases* e dati pubblicati dall'Office for Na-

tional Statistics britannico hanno suggerito che il rischio di avere sintomi per più di un mese era dimezzato dall'aver completato un ciclo vaccinale. Vi è poi uno studio in corso di pubblicazione della Veterans Health Administration, la rete assistenziale più ampia negli U.S.A., che guarda agli effetti a lungo termine dell'antivirale orale nirmatrelvir che ha interazioni negative con molti farmaci. Il nirmatrelvir blocca la replicazione del virus inibendo le sue maggiori proteasi, così da ridurre la probabilità che il virus crei un *reservoir* o lasci particelle *remnants* dietro di sé: a 90 giorni si è avuta la riduzione di morte del 48% e del 30% delle ospedalizzazioni ed è il primo studio che guarda agli effetti a lungo termine di questo antivirale⁴. Dato importante da sottolineare è che non vi sono state differenze, nella popolazione dello studio, sullo stato vaccinale né tra i due sessi. Sebbene l'età media fosse 65 anni, il beneficio per i pazienti < 60 anni era pari a quello nei > 70 anni e anche il numero di comorbidità all'arruolamento non ne ha influenzato i benefici.

Esistono poi dei marcatori misurabili collegabili al rischio LC? Il proteoma dei soggetti infettati e poi guariti dal CO-





VID-19 si modifica per almeno 6 settimane, ma i pazienti che sviluppano LG hanno una combinazione specifica di proteine nel sangue già presente prima dell'infezione⁵. Attualmente queste analisi non sono disponibili su larga scala e devono ancora essere compresi i meccanismi che collegano l'espressione di certe proteine allo sviluppo del LC. Un altro aspetto bioumorale studiato riguarda i livelli di cortisolo, che nei soggetti affetti da LC sono a livelli più bassi rispetto alla popolazione sana. Le basse concentrazioni di questo noto immunomodulatore nel sangue dei LC possono spiegare, per esempio, l'infiammazione cronica, il dolore e l'affaticamento. In una percentuale di pazienti affetti da LC i linfociti T sono "esausti", cioè non più capaci di attaccare altri patogeni. L'esaurimento dei linfociti T è un meccanismo di sicurezza messo in atto dal nostro sistema immunitario per evitare che attacchino il *self* e spesso è conseguenza della riattivazione virale. Un sistema immunitario che combatte attivamente un patogeno crea infiammazione locale e sistemica e i bassi livelli di cortisolo alimentano tutto il mec-

canismo. Il LC resta comunque una sindrome complessa, sulla cui fisiopatologia si fanno varie ipotesi: persistenza virale, danno endoteliale, infiammazione cronica, risposta autoimmune e i dati che vengono accumulati finora evidenziano meccanismi fra loro sinergici. La persistenza virale per esempio potrebbe determinare, attraverso un annidamento del germe in alcune parti dell'organismo (l'intestino?), un'infiammazione cronica con cui l'infezione da SARS-CoV-2 altera il sistema immunitario dell'ospite, che reagisce alla fine contro se stesso, come nelle malattie autoimmunitarie. Che il danno endoteliale sia importante già dalla fase acuta lo sappiamo fin dall'esordio della pandemia, con l'aumento degli eventi trombotici venosi e arteriosi, attraverso la formazione di microcoaguli. Rimangono inevase ancora molte domande: i pazienti affetti da LC esprimono poco cortisolo a causa del virus? Il cortisolo è causa o conseguenza? Perché il trattamento con steroidi non migliora i sintomi? Rispondere a queste domande è fondamentale per comprendere meglio il LC e trovarne un trattamento efficace.

Bibliografia

- 1) SUDRE CH, MURRAY B, VARSAVSKY T, ET AL. *Attributes and predictors of long COVID*. Nat Med 2021;27:626-31.
- 2) SUBRAMANIAN A, NIRANTHARAKUMAR K, HUGHES S, ET AL. *Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults*. Nat Med 2022;28:1706-14.
- 3) SU Y, YUAN D, CHEN DG, ET AL. *Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae*. Cell 2022;185:881-95.
- 4) XIE Y, CHOI T, AL-ALY Z. *Nirmatrelvir and the risk of post-acute sequelae of COVID-19*. 5 November 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.03.22281783.full.pdf>
- 5) CAPTUR G, MOON JC, TOPRICEANU CC, ET AL.; UK COVIDsortium Investigators. *Plasma proteomic signature predicts who will get persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection*. EBioMedicine 2022;85: 104293.