

## La Sindrome Long-COVID. Aspetti reumatologici

### G. Minisola

La Sindrome Long-COVID (L-C) è una condizione clinica caratterizzata dalla incompleta guarigione dei soggetti ammalatisi di COVID-19 (C-19).

I meccanismi che sono alla base della L-C sono verosimilmente molteplici anche se un ruolo prevalente sembrano svolgere una risposta immunitaria persistentemente anomala e i danni d'organo causati direttamente dall'infezione da SARS-CoV-2 e dalla malattia correlata C-19.

Fattori di rischio per l'insorgenza della L-C sono l'età avanzata, il sovrappeso e il tabagismo, mentre la gravità della C-19 non sembra rappresentare una condizione favorente.

Le donne al disotto dei 60 anni di età sembrano avere il doppio delle probabilità di andare incontro a L-C rispetto agli uomini, mentre dopo i 60 anni il livello di rischio diventa simile tra i due sessi.

Il L-C può osservarsi anche in età pediatrica e, allo stato attuale, non sembrano esserci differenze tra i due sessi. Ciò fa pensare che gli ormoni sessuali, poco rilevanti in età pediatrica, possano giocare un ruolo importante.

Secondo il National Institute for Health and Care Excellence (NICE), l'organismo sanitario che fa capo al Ministero della Salute nel Regno Unito, e il Center for Disease Control and Prevention (CDC), l'agenzia federale degli Stati Uniti facente parte del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani, i soggetti con L-C sono coloro nei quali i sintomi della C-19 persistono oltre quattro settimane dall'inizio dell'infezione.

È stata anche considerata la possibilità che la L-C si articoli in due segmenti cronologicamente definiti: una L-C post-acuta dopo la C-19 se i sintomi persistono oltre 3 settimane dall'inizio dei sintomi della C-19 ma meno di 12 e una L-C cronica se la sintomatologia si protrae oltre le 12 settimane; in realtà solo in quest'ultimo caso appare appropriato parlare di L-C<sup>1</sup>.

La sintomatologia della L-C è molto variabile e non esistono test diagnostici specifici. Sono comunque molti i casi che a seguito della malattia denunciano segni e sintomi che testimoniano del coinvolgimento di uno o più organi e apparati.

Per le persone in attività lavorativa la L-C può rendere difficile il rientro al lavoro con ovvie conseguenze di carattere economico, mentre per le persone più avanti negli anni la L-C può avere un impatto rilevante sotto i profili sociale e funzionale, compromettendo il regolare svolgimento delle attività quotidiane.

Sono molti i sintomi di natura reumatologica riportati in corso di L-C e, in particolare, stanchezza (fatigue), facile affaticamento, dolori di intensità e durata variabili alle piccole articolazioni, mialgie, lombalgia, cervicalgia, cefalea, sindrome sicca<sup>2</sup>.

Frequente è, inoltre, il riscontro di autoanticorpi verosimilmente correlato alla netosi, un processo immunopatologico caratterizzante la C-19 che, se persiste, favorisce la produzione di autoanticorpi e predispone all'insorgenza di malattie autoimmuni<sup>3</sup>. La presenza di autoanticorpi è stata documentata anche a distanza di un anno dalla loro comparsa<sup>4</sup>.

Le artralgie possono essere espressione di patologia infiammatoria e durante la L-C sono state segnalate artropatie infiammatorie con localizzazione assiale e periferica, talvolta transitorie, talaltra manifestazioni iniziali di patologie reumatologiche inquadrabili nosograficamente come artrite reumatoide o spondiloartrite sieronegativa<sup>5</sup>.

Sempre più numerose sono le segnalazioni di soggetti con artrite reattiva, una forma di artrite sterile appartenente al gruppo delle spondiloartriti sieronegative, spesso transitoria e dovuta a un fenomeno di *molecular mimicry* o a una risposta a stimoli infettivi in un contesto di predisposizione genetica. L'artrite reattiva in corso di L-C si verifica dopo alcune settimane dalla malattia, interessa più spesso soggetti di età compresa tra 20 - 40 anni e può cronicizzarsi.

Vi sono inoltre segnalazioni di insorgenza di miositi e di lupus eritematoso sistemico a seguito di C-19. È stato inoltre riportato che nei soggetti con sindrome di Sjögren primaria i sintomi della C-19 tendono a essere prolungati<sup>6</sup>.

Il sintomo più frequente della L-C è rappresentato dalla facilità ad affaticarsi. È questo un sintomo disabilitante che può presentarsi isolatamente o in associazione ad altre sintomi tipici di malattie reumatologiche e, in particolare, all'astenia. Questa può essere dovuta all'impatto che la C-19 può avere avuto non solo sugli organi, ma anche sulla psiche dei soggetti colpiti.

In questo ambito si inserisce la possibilità che si realizzi la *sindrome della capanna*, un disagio socio-psicologico post-lockdown, di durata ed entità molto variabili, che può manifestarsi quando una persona, dopo un lungo periodo di clausura e isolamento, torna a interagire con gli altri e con il mondo. È caratterizzata da uno stato di insicurezza, ansietà e irritabilità per il timore della ripresa, dopo un lungo periodo di interruzione, delle consuete attività di vita quotidiana.

Faticabilità e astenia, specie se si accompagnano a dolore generalizzato, difficoltà di concentrazione e sonno non ristoratore, possono essere espressione di fibromialgia, una condizione che può comparire a seguito della C-19 ma che, se pre-esistente, tende generalmente ad aggravarsi.

La fatigue in un soggetto con L-C può essere considerata una manifestazione di fibromialgia di recente insorgenza o un sintomo di una fibromialgia pre-esistente.

La fibromialgia è stata segnalata come condizione molto frequente a seguito di C-19 e in corso di L-C e, pertanto, è stato proposto di identificare una nuova condizione reumatologica definibile FibroCovid, i cui fattori di rischio sembrano essere l'obesità e il genere maschile<sup>7</sup>.

La nebbia cerebrale (brain fog), molto frequente in corso di L-C, è la difficoltà a pensare con chiarezza ed è spesso associata a compromissione della memoria. Pur potendo far parte dell'insieme sintomatologico della fibromialgia, può essere un sintomo isolato. La sua causa non è chiara, ma non è da escludere la possibilità che rappresenti, come la fatigue, una conseguenza della neuroflogosi indotta da SARS-Cov-2 e che possano entrambe essere multifattoriali<sup>8</sup>.

Quanto alla fragilità scheletrica, vanno ricordati gli effetti devastanti del lockdown sull'osso e sulla muscolatura scheletrica dei soggetti osteoporotici, specie di quelli in età più avanzata. Si tratta di effetti destinati a manifestarsi nel lungo termine e che potranno essere causa di un aumento delle fratture da fragilità e della mortalità ad esse associata<sup>9</sup>.

La L-C rappresenta per i reumatologi una sfida che deve essere affrontata in ossequio ai criteri di tempestività diagnostica e appropriatezza terapeutica per evitare le conseguenze invalidanti, sociali ed economiche tipiche delle malattie reumatologiche.

Nonostante l'innegabile successo del programma vaccinale, il peso sulla collettività della L-C persiste ed è prevedibile che aumenti, stressando ulteriormente il sistema assistenziale. Inoltre, a causa delle molteplici manifestazioni cliniche della L-C, è necessario che i reumatologi siano consapevoli della possibilità che patologie di loro competenza possono essere frequenti a seguito della C-19 e presentarsi con quadri atipici e non paradigmatici.

Sulla base dei dati oggi disponibile è ragionevole affermare che sono numerosi i soggetti con L-C, che molti di essi hanno manifestazioni cliniche di natura reumatologica, specie se donne, e che facile affaticamento, astenia, dolore articolare e mialgie sono da considerare i sintomi di più frequente osservazione.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 869-75.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11: 16144.
3. Gillot C, Favresse J, Mullier F, Lecompte T, Dogné JM, Douxfils J. NETosis and the Immune System in COVID-19: Mechanisms and Potential Treatments. *Front Pharmacol* 2021; 12: 708302.
4. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2021. Epub ahead of print.
5. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102883.
6. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Romão VC, et al. Post-COVID-19 syndrome in patients with primary Sjögren's syndrome after acute SARS-CoV-2 infection. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 Suppl 133(6): 57-65.
7. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open* 2021; 7: e001735.
8. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374: n1648.
9. Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience* 2020; 42: 1547-78.

Prof. Giovanni Minisola, Direttore Scientifico  
Fondazione San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:  
gminisola@hotmail.com