

CONGRESSO NAZIONALE  
**78**  
FIMMG-METIS 2021

# MEDICINA GENERALE CONVENZIONATA, DIRITTO DELL'INDIVIDUO.

**RESIDENZIALE  
E VIDEOCONFERENZA**

4 OTTOBRE 2021  
9 OTTOBRE 2021

**FAD ASINCRONE**  
12 OTTOBRE 2021  
15 NOVEMBRE 2021



SCelta FIDUCIARIA  
PROSSIMITÀ  
DOMICILIARITÀ

**FIMMG**<sup>®</sup>  
Federazione Italiana Medici di Famiglia

**Metis**<sup>®</sup>  
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI  
DI MEDICINA GENERALE



# SINDROMI POST COVID: INQUADRAMENTO, FOLLOW-UP



Giuseppe Nicodemo Bombardiere

# introduzione

- Il cosiddetto COVID lungo è un problema di salute in rapida crescita
- un numero sempre maggiore di pazienti di varie età segnala sintomi multiorgano dopo il COVID-19
- comprensibile considerando che il recettore di ingresso SARS-CoV-2, ACE2 è espresso in più tessuti



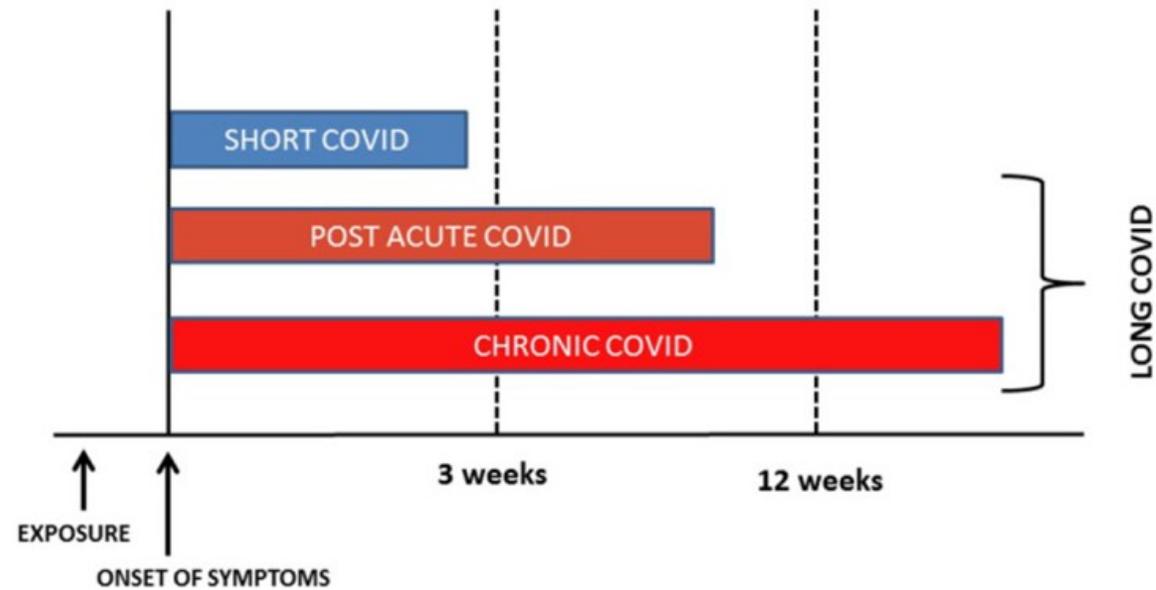
- Quali diagnosi, definizioni e fenotipi di malattia sono raggruppati sotto il termine COVID lungo?
- Quali sono le cause e i meccanismi alla base?
- Quanto dura?
- Chi ha maggiore rischio di sequele gravi o prolungate?
- È possibile prevenire o ridurre gli effetti di tali sequele?
- Esistono trattamenti efficaci per favorire il recupero del paziente e il recupero della piena funzionalità?
- è necessaria una specifica riabilitazione?

QUESITI



# Definizione covid lungo

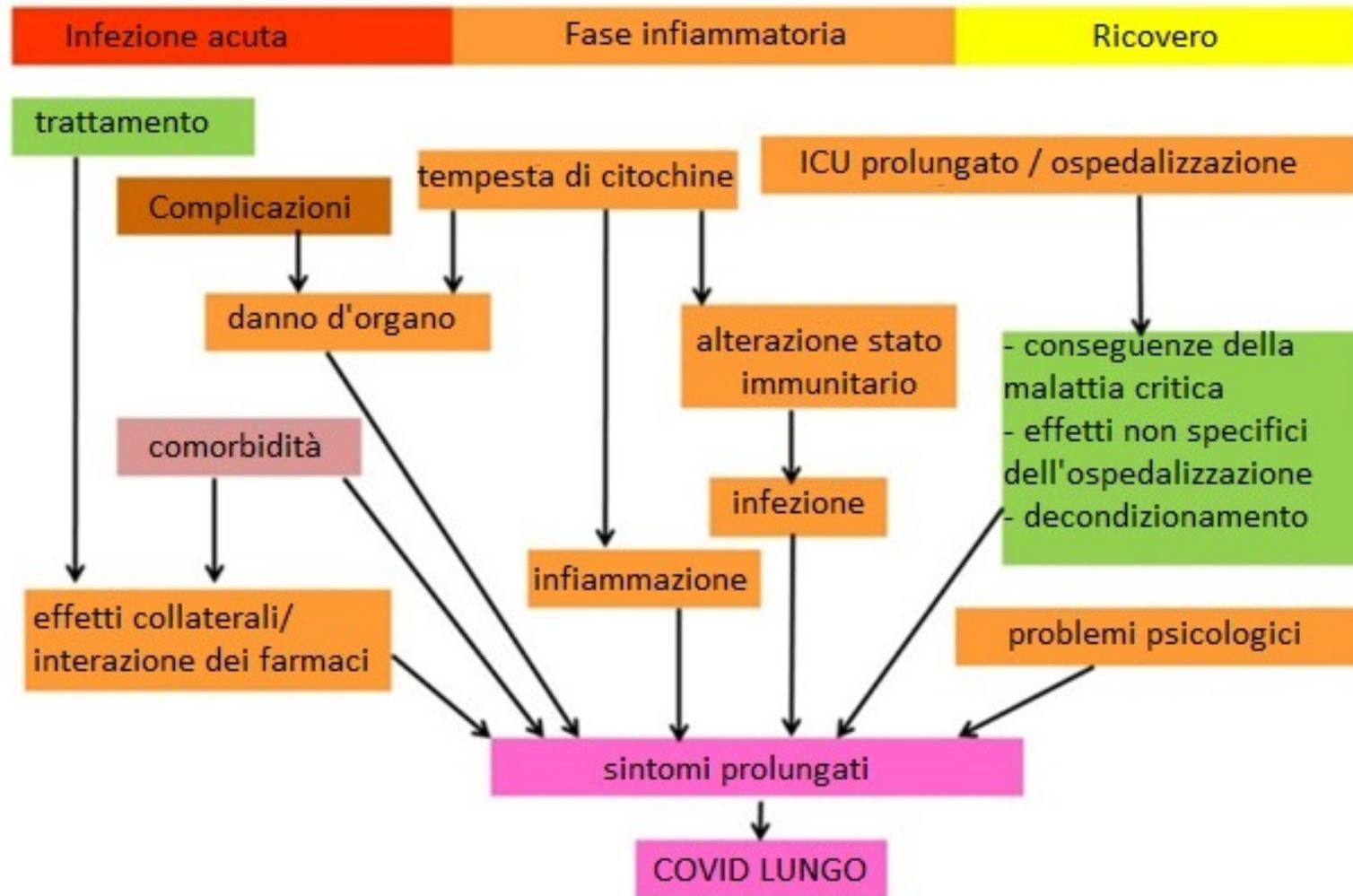
«GESTIONE PAZIENTI GIA' COVID 19 POSITIVI, NEL CONTESTO DEL TERRITORIO», FIMMG METIS - 25.06.21



da Long COVID: An overview. A V Raveendran et al. Diabetes Metab Syndr 2021 Apr 20.

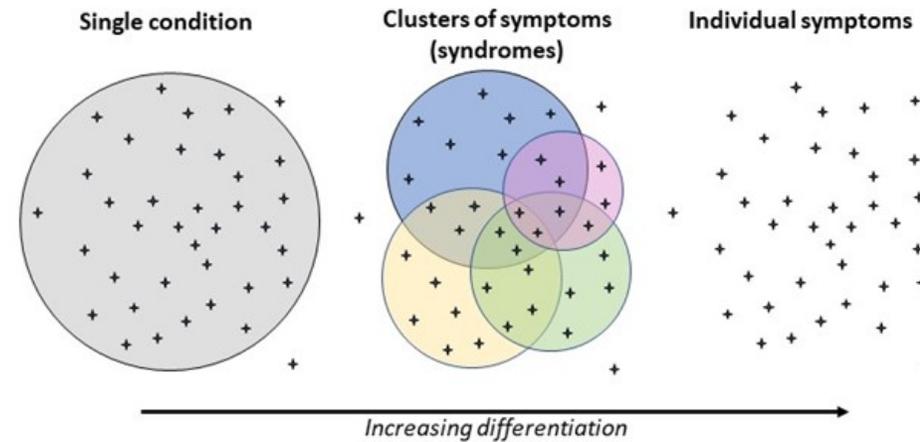


# meccanismi fisiopatologici



## Sintomi singoli e/o sindromi

- Il Covid19 non è sempre una malattia lineare con una fase acuta seguita da guarigione o con esiti allo stato stazionario.
- Può essere una malattia ciclica, con sintomi che si spostano in diversi sistemi corporei e che fluttuano in gravità





# SINDROMI POST-COVID

- prima valutazione complessiva paziente
- persistenza c
- sindromi p



# Sindrome da stanchezza

- caratterizzata da profondo affaticamento
- sovrapponibile alla sindrome da fatica cronica o encefalomielite mialgica (ME/CFS)
- è necessario escludere cause come anemia, ipotiroidismo, squilibrio elettrolitico
- sondaggio online dal 6 settembre 2020 al 25 novembre 2020 :
  - 3762 partecipanti con insorgenza malattia prima del giugno 2020
  - più del 91% ha avuto un tempo di recupero superiore a 35 settimane
  - sintomi più frequenti dopo il 6° mese
    - affaticamento, 77,7%
    - malessere post-sforzo, 72,2%
    - disfunzione cognitiva, 55,4%



(Hannah E. Davis et al. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>)

# Sindrome da stanchezza

- Prevalenza sintomi varia nel tempo
- Identificati tre gruppi di sintomi ciascuno con un caratteristico profilo temporale
  - 85,9% dei partecipanti
    - ricadute, principalmente innescate da esercizio fisico, attività fisica o mentale e stress
  - 86,7%
    - affaticamento al momento del sondaggio
  - 44,7%
    - guariti
- 1700 intervistati (45,2%)
  - orario di lavoro ridotto rispetto a prima della malattia
- 839 (22,3%)
  - ancora in malattia

(Hannah E. Davis et al. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>)



# Sindrome da stanchezza

## Riabilitazione e follow-up

- esercizio fisico è una parte importante del recupero
  - OMS
    - management riabilitativo per il recupero dalla malattia COVID-19
      - <https://www.who.int/publications/m/item/support-for-rehabilitation-self-management-after-covid-19-related-illness>
- follow-up trimestrale



# Sindrome cardiorespiratoria

- può essere caratterizzata da tosse, febbre lieve, mancanza di respiro, dolore toracico, infiammazione cardiaca, disfunzione cardiaca e cardiopatia ischemica
- Studi con CMR
  - Studio tedesco, 100 paz. mediana 71 gg (64-92) da guarigione
    - coinvolgimento cardiaco 78%
    - infiammazione miocardica in corso 60%
      - indipendentemente da condizioni preesistenti, gravità e decorso complessivo della malattia acuta e tempo dalla diagnosi
    - LGE del miocardio 32%
    - LGE del pericardio 22%
    - frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore
    - volumi del ventricolo sinistro più elevati
    - troponina T ad alta sensibilità (hsTnT)
      - rilevabile (superiore a 3 pg/mL) 71%
      - elevata (superiore a 13,9 pg/mL) nel 5%

• (Valentina O. Puntmann et al. JAMA Cardiol. 2020;5(11):1265-1273)



# Sindrome cardiorespiratoria

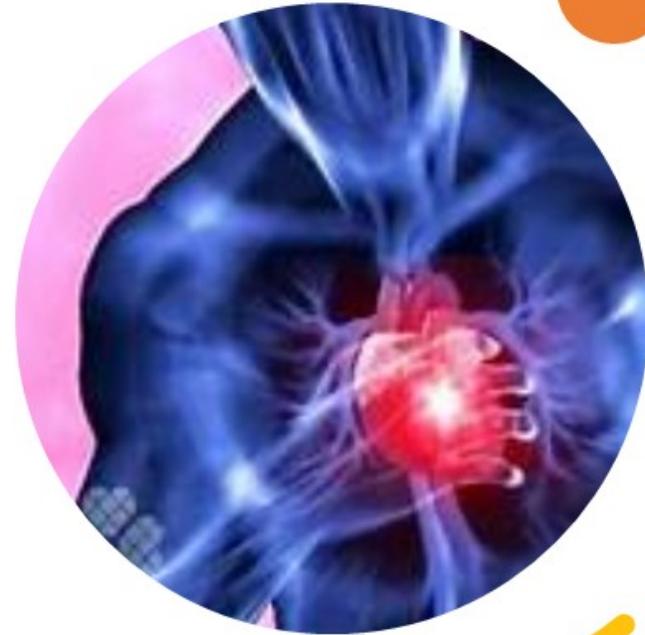
- Mandal e al.:
  - 384 pazienti post ospedalizzazione
  - 333/384 radiografia del torace alla presentazione
    - 188/333 (56%) radiografia tipica per covid19
  - 244/384 (66%) pazienti sottoposti a radiografie di follow-up a 7-8 settimane
    - 151 (62%) radiografie normali
    - 66 (27%) significativo miglioramento
    - 4 (2%) invariate
    - 23 (9%) significativo peggioramento
      - 2/23 (9%) erano normali alla presentazione
      - 10/23 (43%) erano stati tipici per COVID-19
      - 11/23 (48%) classificati improbabili per COVID-19
  - 53% ha riferito dispnea persistente
  - 34% tosse persistente
  - 69% affaticamento persistente



Mandal e al. Thorax 2021;76:396-398.)

# Sindrome cardiorespiratoria

- Esiti:
  - fibrosi e cicatrici cardiache e/o polmonari
    - possono richiedere chirurgia toracica o trapianto di organi
  - insufficienza cardiaca e/o respiratoria
- Se aumento improvviso della dispnea, escludere:
  - pneumotorace tensivo
  - embolia polmonare
  - malattia coronarica
  - insufficienza cardiaca



# Sindrome cardiorespiratoria

- follow-up mensile o trimestrale, secondo la gravità
  - visita specialistica, cardiologica e/o pneumologica, spirometria, rx torace e/o tac toracica, ecocuore

D'Cruz et al., 119 pazienti a una mediana di 61 (51-67) giorni dopo la dimissione ospedaliera

- 87% risoluzione radiografica degli infiltrati polmonari
- 44% grado della scala della dispnea secondo il Medical Research Council > al basale pre-COVID-19
- 68% affaticamento persistente;
- 57% disturbi del sonno;
- 32% dispnea;
- 35% desaturazione  $\geq 4\%$  durante il test STS (test di un minuto seduto-in piedi)
- 38% 4MGS (test della velocità del passo di 4 m) lento ( $< 0,8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ )
- 75%, 42 di 56 tac toraciche eseguite, ha dimostrato malattia interstiziale e/o delle vie aeree

• la radiografia del torace di follow-up è uno scarso indicatore di recupero; pertanto, si raccomanda una valutazione olistica faccia a faccia per facilitare il riconoscimento e la gestione precoci delle sequele post-COVID-19

- L'OMS raccomanda la riabilitazione cardiorespiratoria

• (Rebecca F. D'Cruz, ERJ Open Research 2021 7: 00655-2020; DOI: 10.1183/23120541.00655-2020)



# Sindrome neuropsichiatrica

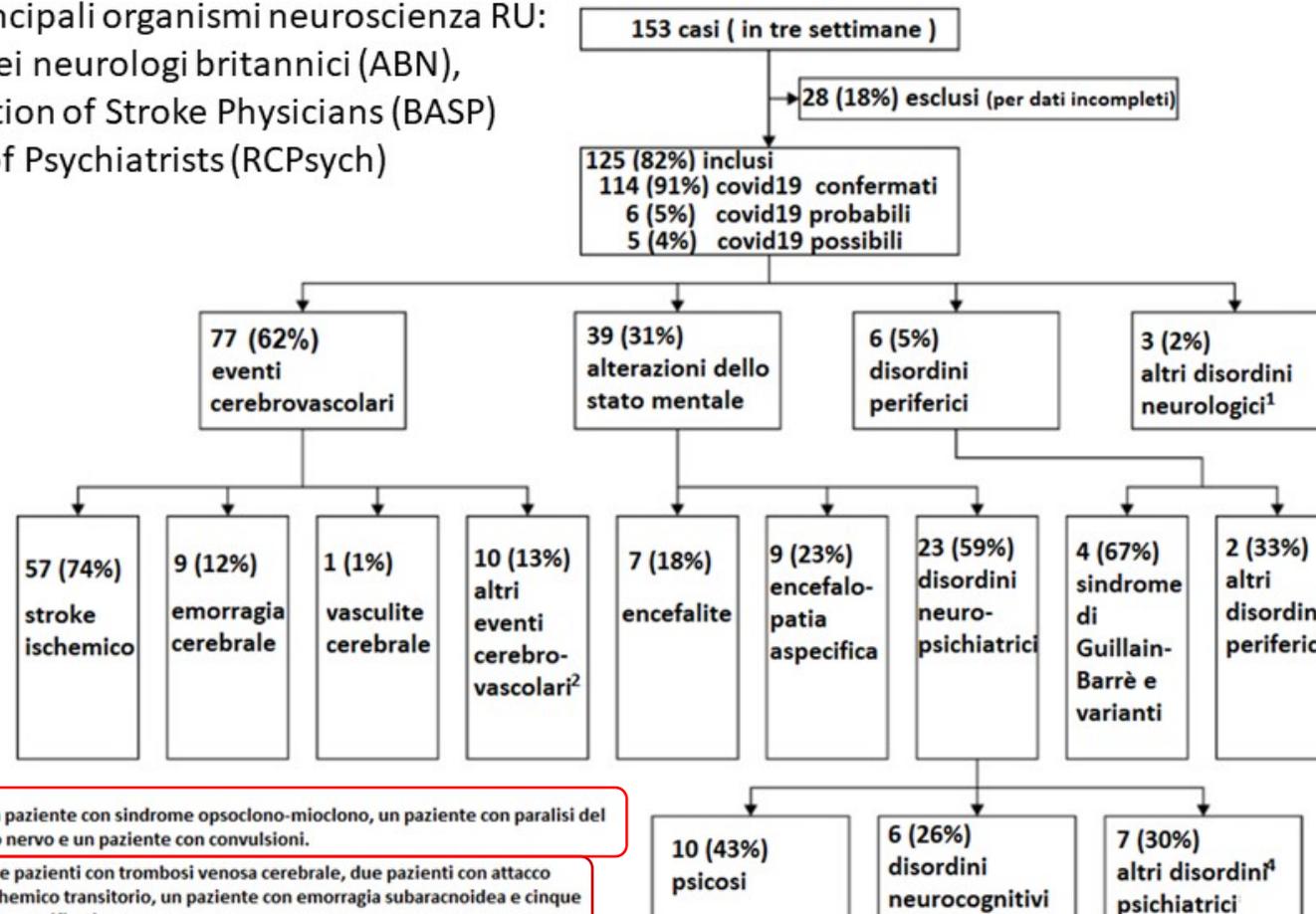
può essere caratterizzata da:

- mal di testa, 44%
- alterazioni del gusto e dell'olfatto, 21-23%
- difficoltà neurocognitive ('nebbia cerebrale', perdita di concentrazione o problemi di memoria), 16%
- sintomi di neuropatia periferica (sensazione di punture di spilli e aghi ed intorpidimento),
- Vertigini, 3%
- aumentato rischio di Alzheimer e di Parkinson
- Insonnia, 11%
- Ansia, 13%
- Depressione, 12%
- disturbo da stress post-traumatico, 1%
- Paranoia, 0,3%
- delirio, soprattutto nelle popolazioni più anziane, 2%



# Sindrome neuropsichiatrica

Studio Britannico  
rete online principali organismi neuroscienza RU:  
Associazione dei neurologi britannici (ABN),  
British Association of Stroke Physicians (BASP)  
Royal College of Psychiatrists (RCPsych)



1: Un paziente con sindrome opsoclonio-miocloni, un paziente con paralisi del sesto nervo e un paziente con convulsioni.

2: Due pazienti con trombosi venosa cerebrale, due pazienti con attacco ischemico transitorio, un paziente con emorragia subaracnoidea e cinque non specificati

3: Un paziente con neurite brachiale e un paziente con crisi miastenica.

4: Tre pazienti con depressione, due pazienti con cambiamento di personalità, un paziente con catatonìa e un paziente con mania.



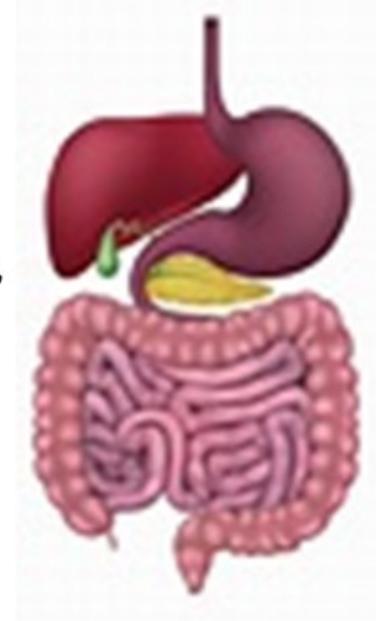
## Sindrome neuropsichiatrica

- Se esacerbazione o comparsa ex novo di sintomi gravi, come ad esempio forte mal di testa, turbe cognitivo-comportamentali, sintomi da neuropatia periferica, considerare:
  - vasculite
  - trombosi
  - demielinizzazione
- follow-up mensile o trimestrale, secondo la gravità, con visita specialistica neurologica e /o psichiatrica
- consulenza immediata in caso di gravi sintomi psichiatrici o rischio di autolesionismo o suicidio



## Sindrome gastrointestinale

- 73%
- Caratterizzata da vomito, diarrea, dolori addominali e anoressia e ridotto appetito (nella popolazione più anziana)
- Può essere dovuta, oltre che alla malattia, ad alcuni farmaci usati durante il COVID acuto, specialmente lopinavir e ritonavir.
- Il trattamento, se richiesto, è sintomatico
- Può peggiorare condizioni patologiche preesistenti, come ad esempio tumori gastroenterici
- Follow-up semestrale



Andrea Dennis et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID  
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>

# Sindrome epatobiliare

- 10%
- caratterizzata da disfunzione epatica e danni epatici, soprattutto nei casi di malattia più severa
- alcuni farmaci usati contro il virus possono essere epatotossici
- coinvolgimento pancreas, 17% generalmente moderato, nei casi più gravi pericoloso per la vita

• (A. Dennis et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>)

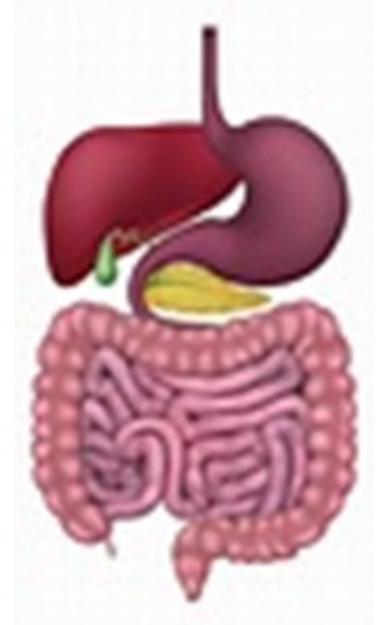
## Diabetici:

- aggravamento della malattia
- > probabilità di sindrome da distress respiratorio acuto e shock settico
  - eventualmente seguiti da insufficienza multiorgano

- diabetici versus non diabetici
  - > probabilità di terapia intensiva (22,2% vs 5,9%)
  - mortalità 15% versus 2,3%
- condizioni di stress
  - aumento di ormoni iperglicemici, glucocorticoidi e catecolamine
    - aumento della glicemia
    - variabilità anormale della glicemia
    - complicanze diabetiche

(Wang A et al. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Mar 13:108118. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.)

- Follow-up mensile, trimestrale o semestrale, a seconda della gravità



## Sindrome muscoloscheletrica - > 80%

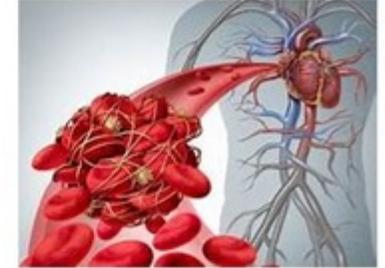


- Caratterizzata da:
  - dolori e debolezza muscoloscheletrica
  - scarse prestazioni fisiche
  - difficoltà nello svolgimento delle attività della vita quotidiana e del lavoro
- Casi più gravi:
  - atrofia muscolare
  - neuro-miopia di lento recupero funzionale
- Può essere legata anche:
  - cure prolungate in terapia intensiva
  - problemi neurologici
  - miopia
  - squilibrio elettrolitico
- Generalmente regredisce durante il follow-up.
- L'artralgia infiammatoria deve essere differenziata da altre cause come RA, LES
- Si raccomanda idoneo programma di riabilitazione **funzionale**. [“Cochrane special collections - Coronavirus (COVID-19)10: evidence relevant to clinical rehabilitation. Show preview Hide preview. 6 January 2021.”]
- Follow-up mensile, trimestrale o semestrale, a seconda della gravità

Paneroni M, et al. Muscle strength and physical performance in patients without previous disabilities recovering from COVID-19 pneumonia. Am J Phys Med Rehabil. 2020;100:105–9



# Sindrome tromboembolica, 1-2,5 %

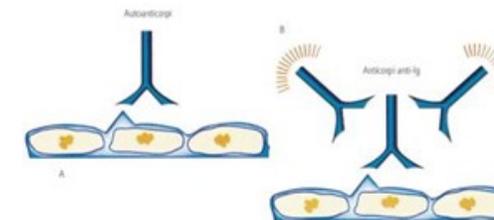


- Caratterizzata da:
  - aumento abnorme di citochine proinfiammatorie
    - attivazione della coagulazione
    - disfunzione endoteliale
      - aumento del rischio di trombosi venosa e arteriosa
- Parzialmente riflessa da livelli aumentati di D-dimero
- Favorita da stili di vita sedentari
  - intrinseci alla ridotta attività fisica imposta dalla pandemia
- Si può manifestare con:
  - dispnea nell'EP (embolia polmonare)
  - dolore toracico nella CAD (malattia coronarica acuta)
  - debolezza degli arti e deficit neurologico nella CVA (vasculopatia cerebrale acuta)
- Si consiglia esercizio da bassa a moderata intensità
- E' probabile che l'esercizio ad alta intensità aumenti il rischio di trombosi
- Follow-up mensile, trimestrale o semestrale, a seconda della gravità

Long COVID, a comprehensive systematic scoping review Hossein Akbarialiabad et al. - Infection - 2021



# Sindrome autoimmune



- Si può manifestare con:
  - febbre; sintomi gastrointestinali; eruzione cutanea; dolore toracico; palpitazioni.
- Caratterizzata da:
  - autoreattività di origine e risoluzione poco chiari
  - forte attivazione delle cellule B
    - con specificità sia per SARS-CoV-2 che per autoantigeni
    - compresi autoanticorpi contro
      - fosfolipidi
      - interferoni di tipo I°o alfa/beta
- autoreattività
  - progressiva
  - ampia
  - clinicamente rilevante
  - correlata alla gravità della malattia
  - correlata con aumento dei livelli sierici di PCR (> o = a 144,5 pg/mL)
- tutti i pazienti con autoreattività
  - positivi per ANA o RF
    - utili selezione sottogruppi di pazienti che possono trarre particolare beneficio dall'immunomodulazione

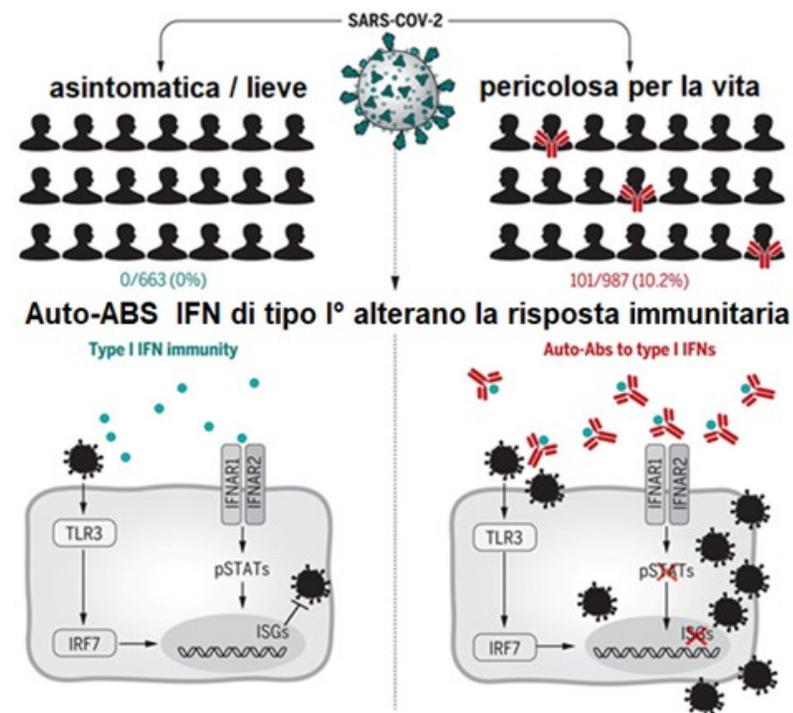
(Matthew C. Woodruff et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20216192>)

## Sindrome autoimmune

Paul Bastard et al.:

- la neutralizzazione degli IFN di tipo I da parte degli auto-Ab, alla base del COVID-19 critico, compromette l'attivazione della via reattiva a valle
- In questi pazienti, l'autoimmunità adattativa compromette l'immunità antivirale innata e intrinseca.

• Paul Bastard et al. Science 23 Oct 2020; Vol. 370, Issue 6515, eabd4585 . DOI: 10.1126/science.abd4585)



ISG= geni stimolati da IFN I; TLR= recettori Toll-like; IFNAR= recettore IFN I; pSTAT= trasduttori di segnale fosforilati e attivatori della trascrizione; IRF= fattore di regolazione dell'interferone  
 • = interferone di tipo I  
 Y = autoanticorpi neutralizzanti presenti anche solo in 4 su 1227 sani

## Altre sindromi

### Sindrome genitourinaria - 13%

- Si può manifestare con proteinuria, ematuria, sviluppo di danno renale, disturbi ormonali.
- È legata, oltre che all'effetto diretto del virus, alla disfunzione endoteliale, alla coagulopatia, all'attivazione del complemento ed alla sepsi.



(Long COVID, a comprehensive systematic scoping review.

Hossein Akbarialiabad et al. Infection -2021)

6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study.

C. Huang et al. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

### Sindrome dermatologica - 20%

- Si può manifestare con lesioni:
  - simili a geloni alle estremità - 40,2%
  - maculopapulari - 22,7%
  - orticarioidi - 8,9%
  - vescicolari - 6,4%
- alopecia - 28,6%
  - più frequente nelle donne



(Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review

Justin L. Jia et al. Published: May 15, 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.059>

Xiong Q, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. Clin Microbiol Infect. 2021;27:89-95.)

## Sindrome infiammatoria multisistemica

- Si manifesta con febbre, tachicardia, tachipnea e ipotensione
- E' caratterizzata dalla presenza di infiammazione sistemica e disfunzione endoteliale
- Nei casi più gravi può portare a shock cardiovascolare, encefalite ed insufficienza multiorgano
- Colpisce di più i bambini (MIS-C) - 5%  
10,6 % età < 1 aa; 3% età ≥ 16 aa
  - si presenta 4-6 settimane dopo l'infezione con febbre alta, disfunzione d'organo e marcatori di infiammazione fortemente elevati

### Studio Cactus:

- 13 bambini con MSC-I
  - elevata presenza auto-anticorpi
    - possono causare danno vascolare e cardiaco tipico della MIS-C



Camila Rosat Consiglio et al. - CACTUS – Immunological studies in children affected by COVID and acute diseases. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016>

J.C. McMurrey- Front. Pediatr., 16 December 2020 |  
<https://doi.org/10.3389/fped.2020.626182>

# conclusioni

## COVID lungo

- necessari ulteriori studi
- molti dati sono ancora provvisori
- i numeri sono ancora relativamente piccoli

## Persone con COVID lungo

- sono a più alto rischio di morte
- hanno maggiori probabilità di utilizzare risorse sanitarie
- mostrano un'ampia gamma di manifestazioni cliniche polmonari ed extrapolmonari incidenti
- presentano segni e sintomi correlati a uno scarso benessere generale

## Valutazione ( temporale) del quadro clinico

- a 1 mese, a 3 mesi, a 6 mesi ed al bisogno a discrezione del medico
- valutazione specialistica
  - comparsa ex novo o persistenza o aggravamento di sintomi respiratori, cardiaci o neurologici

## Indagini diagnostiche

- esami ematochimici
- indagini strumentali
- in modo selettivo e per specifiche indicazioni cliniche dopo un'attenta anamnesi ed esame obiettivo

## Recupero funzionale

- la maggior parte dei pazienti recupera gradualmente, sia pure lentamente, le condizioni pre-infezione, anche solo con un esercizio aerobico leggero, ad esempio, come camminare o fare Pilates o yoga, aumentando gradualmente di intensità come tollerato;
- solo per alcuni è necessario il rinvio a un servizio di riabilitazione specializzato





GRAZIE  
PER L'ATTENZIONE

