

## Long COVID

Valentina Guarnieri\*, Matteo Cerutti\*, Chiara Azzari

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze

\*i due autori hanno contribuito al lavoro in egual modo

**Corrispondenza:** Valentina Guarnieri **e-mail:** valentina.guarnieri@unifi.it

**Riassunto:** Il Long COVID (LC) descrive l'ampia gamma di sintomi che persistono o si sviluppano 4 o più settimane in seguito all'infezione acuta da SARS-CoV-2. I fattori di rischio alla base del suo sviluppo non sono chiari, tuttavia l'esistenza di un'associazione tra la severità dell'episodio acuto e la sintomatologia susseguente è stata ipotizzata. I sintomi sono molteplici, tra i più frequenti vi sono stanchezza, "brain fog" e dispnea. Tali sintomi sono presenti anche nella popolazione che non ha mai contratto il virus, sebbene in percentuali inferiori. Nella popolazione pediatrica, inoltre, il fenomeno è ancora poco discusso e risulta complesso comprendere se i sintomi riferiti, soprattutto all'interno della sfera psicologico-comportamentale, siano da attribuire al solo LC o al disagio psicologico legato al distanziamento sociale e alle restrizioni che la pandemia ha comportato. I possibili meccanismi patogenetici comprendono un protratto danno diretto, l'intensificazione della malattia dovuta ad anticorpi, la disregolazione del sistema immunitario, la presenza di autoanticorpi e la persistenza del virus. Il vaccino contro SARS-CoV-2, grazie alla sua alta specificità di bersaglio, resta ad oggi la sola difesa a disposizione contro la malattia severa e, conseguentemente, contro il LC. Le possibili implicazioni a lungo termine sono fonte di crescente preoccupazione. Come medici dobbiamo riconoscere l'esistenza del LC e impegnarci a comprenderne a fondo i meccanismi patogenetici, individuandone mezzi di intervento mirati, attraverso un approccio multidisciplinare e personalizzato.

**Parole chiave:** Long COVID; SARS-CoV-2; bambini; adolescenti; anticorpi; vaccinazione; multidisciplinarietà.

**Summary:** Long COVID (LC) describes the wide range of symptoms persisting or appearing 4 or more weeks following acute SARS-CoV-2 infection. The risk factors are unclear, however an association between the severity of the acute episode and the subsequent symptoms has been hypothesized. The symptoms are manifold, the most frequent are fatigue, brain fog and dyspnea, which even the healthy population has, although in lower percentages. Among the pediatric population this phenomenon is still a topic of discussion; it is hard to establish whether the symptoms are related to LC alone or to the psychological malaise related to social distancing and restrictions, especially within the psychological-behavioral sphere. Possible pathogenetic mechanisms include protracted direct damage, antibody-dependent enhancement of the disease, immune dysregulation, presence of autoantibodies and persistence of the virus. The SARS-CoV-2 vaccine remains the only available defense against severe disease and LC, thanks to its high target specificity. Long-term implications are a source of growing concern. As clinicians we must acknowledge the existence of LC and commit ourselves to fully understand its pathogenetic mechanisms, identifying targeted and personalized approaches, through a multidisciplinary perspective.

**Keywords:** Long COVID; SARS-CoV-2; children; adolescent; antibodies; vaccination; multidisciplinary.

### INTRODUZIONE

Al 1° gennaio 2022 sono stati segnalati all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) oltre 300 milioni di casi confermati di infezione da SARS-CoV-2 e oltre 5.3 milioni di decessi (1). Tuttavia, la storia naturale, il decorso clinico e le conseguenze a lungo termine di questa nuova malattia non sono ancora completamente comprese. La maggior parte dei pazienti torna allo stato di salute di base dopo l'avvenuta *clearance* virale, anche se una percentuale segnala la presenza di sequele tardive successive all'episodio acuto di malattia. A settembre 2020, l'OMS ha riconosciuto l'esistenza di effetti di lunga durata a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2, eppure, ad oggi, non vi è univoco accordo sulla definizione di questa condizione: sono state utilizzate svariate terminologie, tra cui "Long COVID", "post-COVID-19", "late sequelae of COVID-19", "long-term COVID-19", "post COVID syndrome" e "post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC)". Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) utilizza il termine Long COVID (LC) per

descrivere l'ampia gamma di sintomi presenti 4 o più settimane in seguito all'infezione acuta da SARS-CoV-2 (2). Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) specifica che tale sintomatologia può sia persistere, sia svilupparsi a seguito dell'infezione acuta: vengono infatti distinte due entità, ovvero “*ongoing symptomatic COVID-19*”, per segni e sintomi di COVID-19 da 4 a 12 settimane, e “*Post-COVID-19 Syndrome*”, per sintomatologia che si sviluppa durante o dopo un'infezione compatibile con COVID-19, che persiste per più di 12 settimane e che non può essere giustificata da una diagnosi alternativa (3).

In questo momento storico è necessario fornire informazioni chiare e precise sul LC, sia per i pazienti, che hanno percepito un peggioramento della loro qualità di vita e che per molto tempo non sono stati riconosciuti affetti da una patologia, sia per gli operatori sanitari, per aiutarli a prendere decisioni adeguate e consapevoli in ambito clinico.

Questa breve *review* ha lo scopo di condividere le attuali conoscenze scientifiche riguardanti il LC con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza dell'esistenza di questo fenomeno emergente, delle sue possibili cause eziologiche, delle implicazioni cliniche e dell'importanza di una continua ricerca finalizzata ad esplorare la patogenesi ed i possibili approcci terapeutici.

## **PREVALENZA E POSSIBILI FATTORI PREDITTIVI**

La determinazione della prevalenza di LC nella popolazione è un argomento ad oggi fortemente dibattuto: la variabilità della sintomatologia contemplata e l'intervallo di tempo in cui essa si manifesta rendono infatti molto complessa la sua stima precisa. I risultati degli studi noti sono molto disomogenei, per la diversità delle popolazioni esaminate, la mancanza di registri clinici rigorosi ed infine per l'assenza di una sorveglianza specifica.

A gennaio 2021 è stata effettuata una metanalisi per cercare di stimare la prevalenza della sintomatologia dopo l'infezione acuta da SARS-CoV-2 nella popolazione adulta: fino all'80% dei pazienti aveva sviluppato uno o più sintomi tra 14 e 110 giorni dopo l'infezione acuta (4), tra cui i più frequenti sono risultati fatica, cefalea, deficit di concentrazione, perdita di capelli e dispnea. Tuttavia, la vera incidenza di LC potrebbe essere sovrastimata: un lasso temporale di valutazione così ravvicinato all'evento acuto non permette di discernere i sintomi del LC dalla presenza di sequele della malattia acuta, verosimilmente riconducibili a danni strutturali di cui il paziente potrebbe ancora soffrire.

Analizzando la persistenza di sintomatologia ad una distanza temporale maggiore, a partire da 6 mesi dal termine dell'infezione acuta, il 54% dei pazienti riferisce di aver sperimentato uno o più sintomi riconducibili a LC, quali deficit di concentrazione, disturbi d'ansia, stanchezza, affaticamento muscolare o deficit funzionali generali: da notare, il 79% di questi pazienti aveva necessitato di ricovero ospedaliero durante l'episodio acuto di COVID-19 (5).

Al contrario, la stima di prevalenza nei pazienti non ospedalizzati in acuto risulta notevolmente inferiore: nel 32% dei pazienti analizzati in uno studio svizzero (6) si è riscontrata sintomatologia compatibile con LC.

Si può dunque ipotizzare l'esistenza di un'associazione tra la severità dell'episodio acuto, che ha necessitato di ricovero ospedaliero, e la presenza di sintomatologia susseguente.

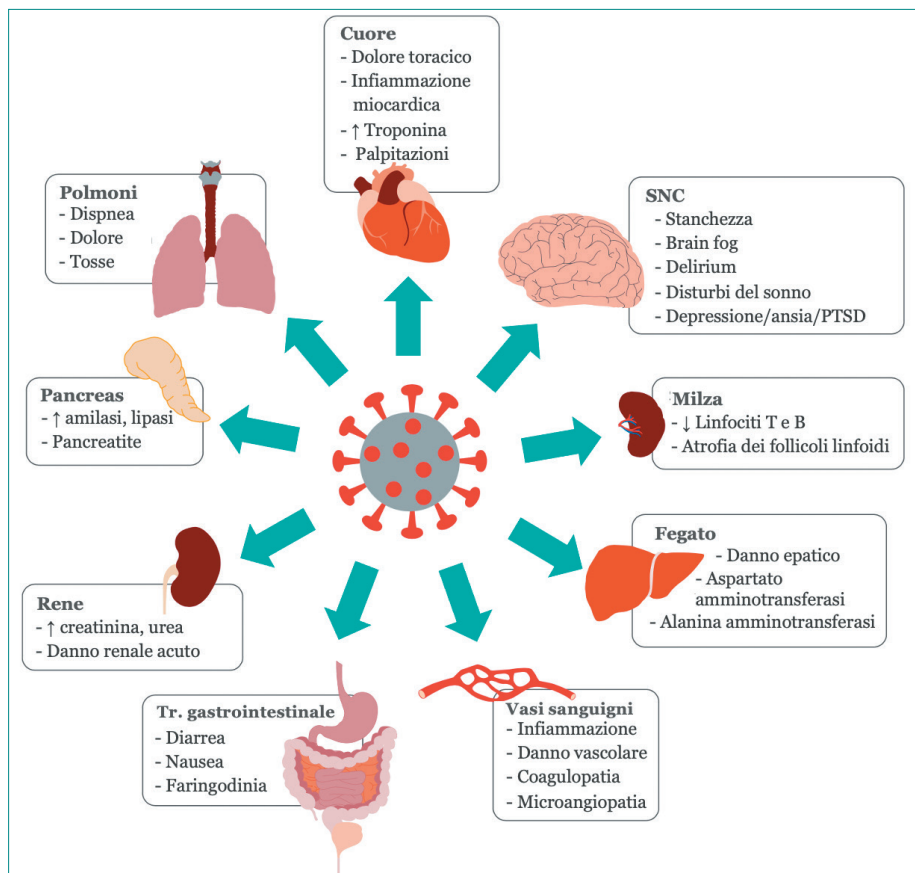
Inoltre, anche la presenza di almeno 5 sintomi o di 10 sintomi durante le prime settimane di infezione acuta da COVID-19 sembra predisporre ad una maggiore probabilità di manifestare sintomi a lungo termine (7).

In aggiunta, è stato registrato un tasso più elevato di LC nella popolazione femminile, rispetto a quella maschile: il sesso femminile potrebbe essere un ulteriore fattore di rischio. Altri fattori che sono stati ipotizzati e che possono dunque predire l'insorgenza di LC sono l'età avanzata (+70 anni) e la presenza di comorbidità, come obesità, patologie cardiovascolari, malattie respiratorie o ipertensione arteriosa (8) (9).

Infine, altro elemento che non può non essere posto sul piatto della bilancia, è l'esistenza di moltissime altre condizioni morbose che, al tempo della pandemia, sono state messe in disparte. Analizzando un campione di 1500 pazienti americani, è risultato che anche parte della popolazione mai risultata positiva per SARS-CoV-2 (42.9%) abbia riferito la persistenza di sintomi a lungo termine, quali disturbi del sonno, stanchezza, cefalea, dolori muscolari (10). Seppur la prevalenza di tali sintomi sia maggiore nei soggetti che avevano contratto il virus (65.9%), il fatto che vengano riferiti anche dalla popolazione sana non può essere trascurato. Non tutto ciò che segue l'infezione acuta da SARS-CoV-2 può essere riconducibile alla pregressa infezione da SARS-CoV-2.

## SINTOMATOLOGIA

Nella popolazione adulta, ad oggi maggiormente indagata, il LC si caratterizza per un'ampia varietà di sintomi, comprendenti differenti organi e sistemi eterogenei, come si può apprezzare dalla Figura 1 (9). L'impatto di questa condizione sulla funzionalità individuale e sull'abilità di affrontare le attività quotidiane non è indifferente, con un conseguente peggioramento della qualità di vita. La modalità di presentazione maggiormente riferita ha carattere intermittente o attraverso esacerbazioni dei sintomi, tra cui spiccano "fatica" e la cosiddetta "brain fog".



**Fig. 1:** Panoramica dei principali sistemi ed apparati coinvolti e relativa sintomatologia (9).

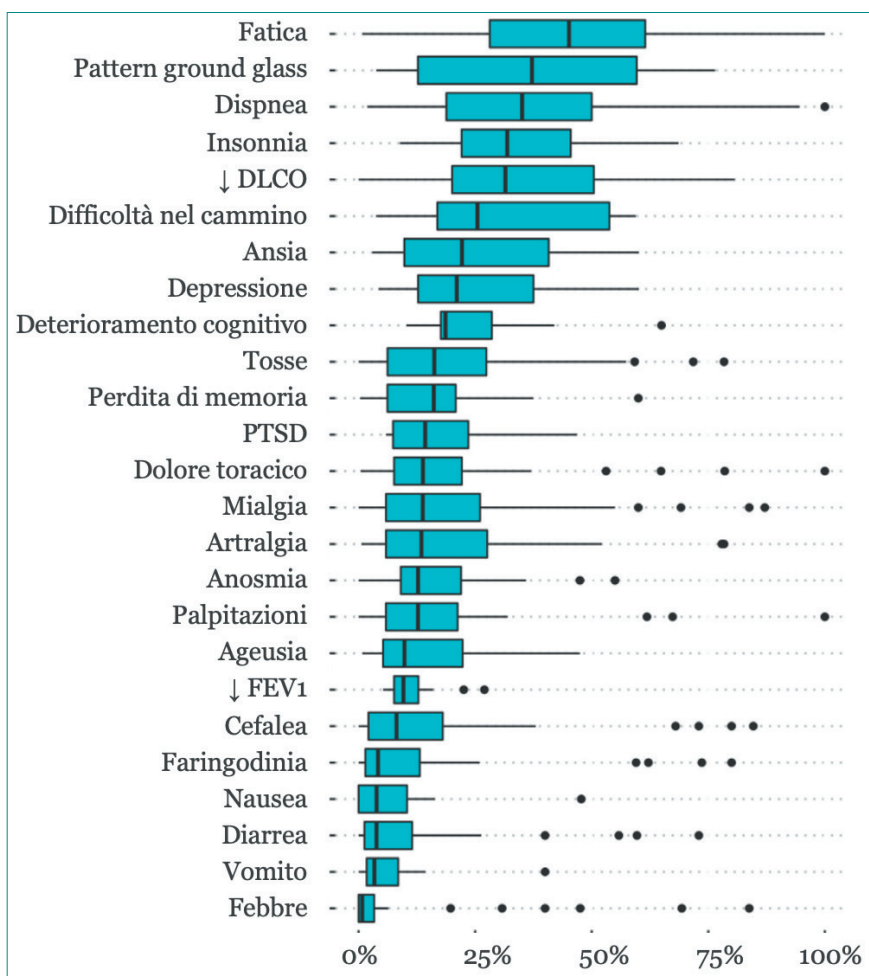
andando a registrare quando i pazienti riferivano un determinato sintomo, a prescindere dalla prevalenza dello stesso, si è constatato come alcuni sintomi, come faringodinia, rinorrea, febbre e tosse fossero più frequenti nell'immediato periodo seguente la fase acuta di malattia; altri, come fatica, dolore a livello toracico o muscolo-scheletrico, dispnea, problemi del sonno o cefalea risultavano stabili nel corso del tempo; infine, sintomi quali palpitazioni, *brain fog*, stipsi e lesioni dermatologiche dimostrano un andamento incrementale nei mesi a venire (11).

Per "fatica" si intende un costante stato di stanchezza e di ridotta energia, con perdita di motivazione e di concentrazione e, secondo l'attuale letteratura, sembra essere il sintomo più frequentemente riportato (8).

Per "brain fog" si intende una condizione che comprende molteplici sintomi associati al deterioramento cognitivo, come perdita di memoria, disorientamento, interferenza nelle funzioni esecutive, problemi di apprendimento e concentrazione e limitazione delle capacità funzionali (11).

Altri sintomi molto frequenti nel tempo sono visibili in Figura 2 (12).

La sintomatologia è variabile anche in termini di tempo di comparsa:



**Fig. 2:** Percentuali di frequenza dei 25 sintomi più frequenti. Ogni box plot evidenzia il primo quartile, la mediana ed il terzo quartile. Gli *outliers* sono visualizzati come punti (12).

## LONG COVID IN BAMBINI E ADOLESCENTI

Come è noto, la popolazione pediatrica non risulta essere il gruppo a maggior suscettibilità per malattia da SARS-CoV-2 e, nei casi in cui il paziente pediatrico ne è risultato affetto, ha riferito nella stragrande maggioranza una sintomatologia acuta di lieve entità.

Tuttavia, anche in queste classi di età, sono descritti casi compatibili con LC, con prevalenza altamente variabile: in letteratura, sono riportati tassi che variano dal 4 al 66% (13).

In Italia, sulla base di un questionario somministrato ai pediatri di libera scelta, meno del 20% degli assistiti ha riferito sintomi a lungo termine dopo l'infezione da COVID-19, in particolare lamentando stanchezza cronica e cefalea (14). Negli adolescenti, la percentuale maggiore di segnalazioni di sintomatologia da LC proviene da chi ha avuto un decorso più severo in acuto. In aggiunta i bambini e gli adolescenti con pregressa ospedalizzazione per COVID-19 hanno maggiore rischio di presentare almeno un sintomo a distanza di 3 mesi dalla dimissione. Similmente alla popolazione adulta, tra i sintomi preponderanti riscontrati in pazienti tra i 2 e i 18 anni figurano l'affaticamento (87%), la dispnea (55%) e la difficoltà di concentrazione (45%) (15).

Occorre però considerare che i sintomi della popolazione pediatrica spesso sono riferiti dai genitori e frequentemente manca un riscontro clinico da parte di un operatore sanitario. Un'altra criticità sta nella mancanza, nella maggior parte degli studi pubblicati in letteratura, di un gruppo di controllo con il paziente che non ha mai contratto il SARS-CoV-2: questa limitazione rende quantomeno difficile, se non impossibile, stabilire se la sintomatologia riferita sia attribuibile alla condizione di LC o alle circostanze imposte dalla pandemia globale. Al fine di distinguere i due potenziali fattori causali, in Danimarca è stato effettuato un vasto studio di



coorte in cui sono stati confrontati circa 37 mila pazienti pediatrici tra 0 e 17 anni, accomunati dalla pregressa infezione accertata da SARS-CoV-2, con un gruppo di controllo di 78 mila pazienti, sempre risultati negativi (16). A risultare maggiormente colpiti sono stati i bambini più grandi, scolarizzati, con una prevalenza decisamente più bassa, pari allo 0.8% circa, di quella stimata in altri recenti studi. I sintomi più comunemente riscontrati in chi aveva avuto una pregressa infezione sono stati stanchezza, perdita del gusto, vertigini, debolezza muscolare, problemi respiratori e dolore toracico; al contrario, altri sintomi comunemente considerati come associati a LC, quali difficoltà di concentrazione, cefalea, dolore articolare e nausea sono risultati invece significativamente più frequenti nel gruppo di controllo, quindi possibilmente relazionabili ad altri fattori quali l'isolamento e il distanziamento sociale, il timore di rappresentare una fonte di contagio per familiari fragili o la paura di vivere costantemente a rischio di contrarre una patologia virale.

La quarantena, infatti, ha portato ad effetti dannosi sulla salute mentale e cognitiva di ognuno di noi, soprattutto nel paziente pediatrico in corso di crescita e sviluppo. Vivere attraverso una situazione globale di crisi può indurre evitamento e cambiamenti comportamentali (17).

Il malessere psicologico riscontrato nei bambini e nei ragazzi si è manifestato con una ridotta frequenza e performance scolastica, ritiro sociale, rischio di *cyber* bullismo e *cyber* sesso, inattività fisica, disturbi del comportamento alimentare, alterato ciclo sonno-veglia. Un *alert* di marzo 2021 del CDC ha sottolineato l'aumento dei problemi psichiatrici in età pediatrica: i tentati suicidi erano incrementati del 51% rispetto all'anno precedente.

Infine, un ultimo danno collaterale riguarda i ritardi diagnostici e terapeutici, dovuti sia alle misure sociali messe in atto per contrastare la pandemia, sia alla paura delle persone di recarsi in ambito ospedaliero per timore del contagio.

## **PATOGENESI**

Ricercare, scoprire e conoscere i meccanismi biologici e biochimici che mediano la comparsa di sintomatologia a lungo termine è il primo passo, fondamentale, che ci permette di individuare mezzi terapeutici adeguati. Allo stato attuale le conoscenze sono incomplete e, in questo paragrafo, si cercherà di fare chiarezza in questo mare di nebbia, illustrando i potenziali meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo del fenomeno del LC.

### **Danno tissutale diretto**

Uno dei sistemi più noti attraverso cui il SARS-CoV-2 entra all'interno delle nostre cellule è l'interazione con una proteina di superficie chiamata Enzima 2 di Conversione dell'Angiotensina (ACE2), che è espressa in molte cellule del nostro organismo, come nell'epitelio delle vie respiratorie, nelle mucose gastrointestinali, a livello pancreatico e renale. L'esplicazione del potenziale nocivo diretto del virus durante la fase acuta è chiara. Tuttavia, considerando che la sintomatologia a lungo termine si verifica proprio nei tessuti e nei sistemi dove il recettore ACE2 è maggiormente espresso, la presenza di complicazioni a lungo termine potrebbe essere legata ad un danno diretto massivo che si protrae nel tempo. Si pensi ad esempio come a livello polmonare, un tessuto ad altissima espressione recettoriale, permangono alterazioni radiologiche e basse *performance* funzionali a distanza di mesi (18).

### **Intensificazione della malattia dovuto ad anticorpi**

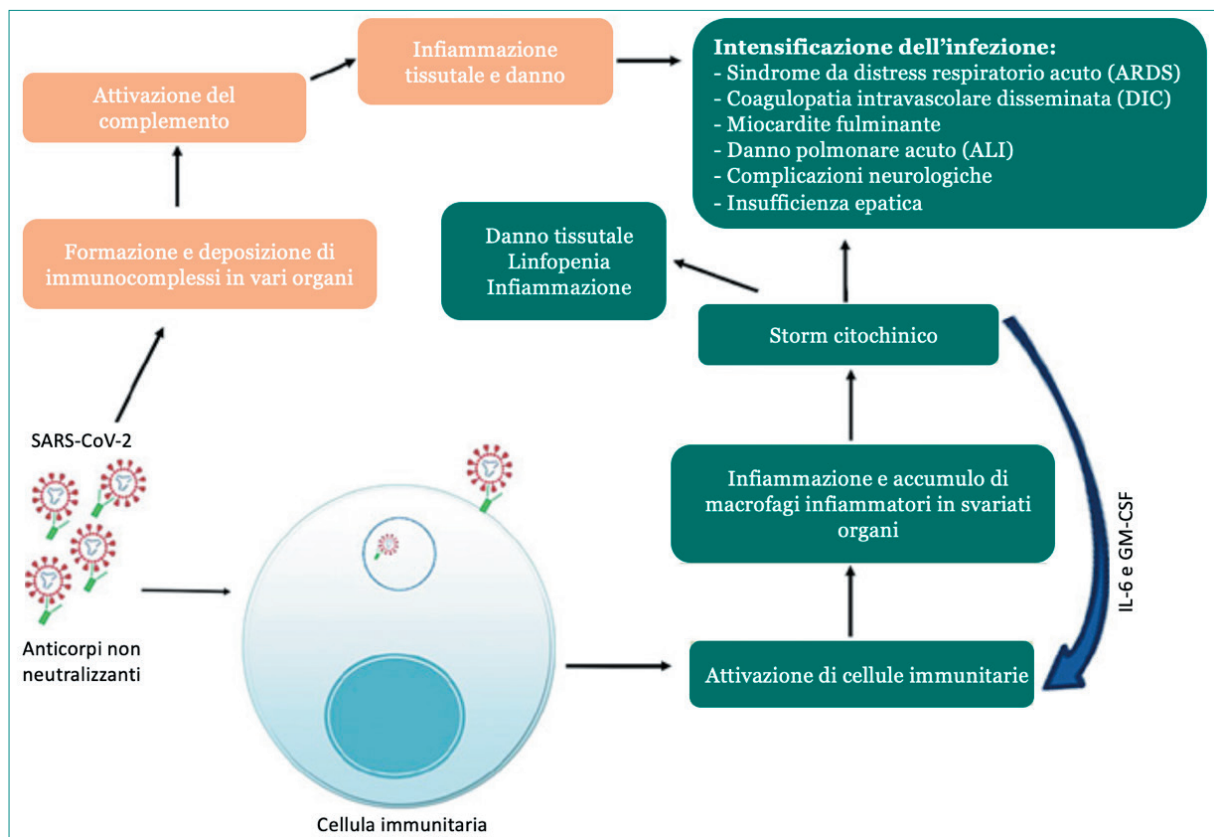
A seguito di qualsivoglia infezione, virale o batterica, o vaccinazione, il nostro organismo produce due tipologie di anticorpi: "neutralizzanti" e "non neutralizzanti".

I primi sono in grado di annullare l'abilità del virus di infettare le cellule dell'organismo, bloccando l'entrata, i processi di fusione e di "*uncoating*" capsulare. La potenza di neutralizzazione è determinata sia dall'affinità del legame anticorpo-epitopo, sia dall'accessibilità di specifici epitopi sulla superficie virale.

Gli anticorpi "non neutralizzanti", al contrario, sebbene siano capaci di riconoscere il virus e

di legarsi al virus, non sono in grado di distruggerlo. La loro inefficacia può essere dovuta al legame dell'anticorpo con epitopi virali differenti o all'assenza di concentrazioni sufficienti a garantire la *clearance* virale. Questi anticorpi, tuttavia, presentano un ulteriore lato oscuro: permettono il verificarsi del fenomeno denominato “*Antibody Dependent Enhancement*” (ADE), ovvero di una intensificazione della malattia mediata dagli anticorpi stessi. Il fenomeno, conosciuto per molte infezioni virali, avviene tramite i seguenti meccanismi (Figura 3) (19):

1. ADE mediata dal recettore FcγR: l'anticorpo lega sia il patogeno, attraverso la porzione variabile virus-specifica, sia la cellula fagocitica (monocita, macrofago, cellula dendritica), mediante il legame tra la porzione anticorpale FC (frammento cristallizzabile) e il recettore cellulare FcR. Questo legame offre una porta d'ingresso alternativa al virus, che quindi entra all'interno della cellula mediante endocitosi. Le particelle virali endocitate sono in grado di sopprimere le risposte antivirali intracellulari, con conseguente aumento del numero delle cellule infettate e della replicazione virale.
2. ADE mediata dal complemento: gli anticorpi non neutralizzanti sono in grado di formare immunocomplessi con antigeni proteici virali circolanti, la loro formazione innesca l'attivazione della cascata del complemento, che richiama citochine infiammatorie.



**Fig. 3:** Meccanismi di intensificazione della malattia dipendenti da anticorpi (19).

In entrambi i meccanismi il sistema immunitario ne risulta iperattivato: il rilascio massivo di mediatori vasoattivi e pro-infiammatori, denominato “*storm* citochinico”, comporta una esacerbazione del danno virale e, quindi, della severità della malattia.

Le evidenze finora presenti suggeriscono che il meccanismo basato sulla formazione di immunocomplessi possa rappresentare il più probabile meccanismo ADE nella immunopatogenesi del COVID-19 (20).

Ad oggi però non ci sono dati clinici a supporto di questa ipotesi: il meccanismo ADE, noto fin dagli anni 70', è stato dimostrato in vitro ed in modelli animali già per molti patogeni, tra cui Dengue, HIV, influenza, RSV, Ebola, Chikungunya e anche per la famiglia Coronavirus, ma soltanto per Dengue è stata dimostrata l'associazione del fenomeno ad un peggioramento di malattia nell'essere umano (19).

### Disregolazione del sistema immunitario

Analizzando i pazienti con sintomatologia compatibile con LC si rilevano alterazioni in molteplici mediatori dell'infiammazione, come ad esempio un aumento di interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), dell'interleuchina 2 (IL-2) ed un'alterazione delle sottopopolazioni linfocitarie (CD8+ e CD4+) (20). Analizzando il siero di soggetti che hanno contratto l'infezione, a 6 mesi di distanza dalla fase acuta si rilevano valori incrementati di interleuchine e chemochine pro-infiammatorie a testimonianza che, nei pazienti guariti, può permanere una forma di infiammazione cronica (21). Infine, in alcuni pazienti con evoluzione più sfavorevole di malattia, si è rilevata una marcata linfopenia, con sproporzione tra le diverse sottopopolazioni linfocitarie a favore di cellule vergini, e una conseguente alterazione della risposta immunitaria adattativa (8).

### Presenza di autoanticorpi

La presenza di autoanticorpi diretti contro proteine immunomodulatrici potrebbe perturbare la funzione immunitaria, contribuendo ad aggravare i sintomi e a mantenerli nel tempo. In tal senso, è già noto che sintomatologia simile al LC si rilevi in altre malattie di stampo autoimmune, quali lupus ed artrite reumatoide, in cui si riscontrano stanchezza, dolori articolari, difficoltà di concentrazione e cefalea (22). In associazione a ciò, alterazioni della funzionalità tiroidea sono state riscontrate nel 15-20% dei pazienti affetti. Tale disfunzione tiroidea sarebbe causa della mancata selezione negativa delle cellule T autoreattive nel timo. In tal senso, SARS-CoV-2 diminuirebbe la tolleranza periferica del sistema autoimmune (8).

### Persistenza del virus

L'infezione da SARS-CoV-2 è sistemica: tale coinvolgimento diffuso potrebbe essere legato alla persistenza del virus in forma latente. I pazienti con LC potrebbero essere proprio coloro che non sono in grado di eliminare completamente SARS-CoV-2 dopo la fase acuta, a causa di una risposta immunitaria alterata. Il virus può rimanere latente in alcuni serbatoi, come tessuti o cellule del sistema immunitario, e riattivarsi periodicamente in caso di alterazione dell'omeostasi del sistema immunitario, causando focolai di sintomatologia, ma non rendendo il virus rilevabile nel tratto respiratorio superiore. Pertanto, è possibile che la persistenza di SARS-CoV-2 induca un costante livello di attivazione immunitaria, contribuendo al LC (8).

Recentemente, gli acidi nucleici e le proteine di SARS-CoV-2 sono stati riscontrati nell'intestino tenue del 50% dei casi asintomatici di COVID-19 a 4 mesi dall'insorgenza della malattia. Inoltre, è stata rilevata anche l'emissione di SARS-CoV-2 con le feci fino a un massimo di 8 settimane, anche in assenza di sintomi gastrointestinali. Considerando che nell'infezione acuta i sintomi gastrointestinali interessano il 10-20% dei pazienti, mentre tra i soggetti con LC sono presenti fino al 30%, la persistenza di SARS-CoV-2 nel tratto gastrointestinale potrebbe essere responsabile delle manifestazioni gastrointestinali di LC (7).

## RUOLO DEI VACCINI

Il verificarsi del fenomeno ADE durante lo sviluppo vaccinale contro altri ceppi di Coronavirus aveva destato preoccupazione per il rischio che il vaccino contro SARS-CoV-2 inducesse un'intensificazione della malattia: ad oggi, non c'è alcuna evidenza che, post-vaccinazione contro SARS-CoV-2, il fenomeno ADE si verifichi nell'uomo (23).

I vaccini anti COVID-19 contengono soltanto la proteina Spike, in particolare il suo dominio *Receptor Binding Domain* (RBD) legante il recettore ACE2 in modo altamente specifico, stimolando il nostro sistema immunitario a produrre anticorpi di tipo neutralizzante, ad alto titolo.

Le terapie con anticorpi monoclonali, seguendo lo stesso principio, permettono anch'esse il raggiungimento di un'alta concentrazione di anticorpi neutralizzanti.

È proprio attraverso questa specificità che le attuali strategie di immunizzazione contro SARS-CoV-2 risultano di successo nel proteggere dalla malattia severa e non danno luogo al potenziamento di malattia dovuto ad anticorpi non specifici e/o neutralizzanti a basso titolo (meccanismo ADE).

È fondamentale che la comunità scientifica continui ad approfondire il fenomeno dell'ADE associata all'infezione da SARS-Cov2 valutando il titolo di anticorpi neutralizzanti e monitorando le nuove varianti in circolazione: se in futuro si dimostrasse essere un meccanismo di patogenesi in grado di intensificare la malattia da SARS-CoV-2, la ricerca dovrà incentrare i propri sforzi nello sviluppo di vaccini o trattamenti che possano prevenire o mitigare questo fenomeno quanto più possibile.

## CONCLUSIONI

Considerando che molte persone sono state infettate da SARS-CoV-2 e che tuttora altrettante continuano ad esserne colpite, le implicazioni a lungo termine sono fonte di crescente preoccupazione.

Riconoscere che il LC esista, che sia una problematica emergente e che l'impatto sulla popolazione, adulta e pediatrica, sia rilevante è il primo passo per migliorare la qualità di vita dei nostri pazienti.

Sostenere la ricerca mondiale e focalizzare l'attenzione sul fenomeno sono condizioni necessarie alla comprensione dei meccanismi patogenetici che ne stanno alla radice: solamente percorrendo questi sentieri ignoti si potranno individuare dei mezzi d'intervento mirati.

Altrettanto importante sarà l'individuazione delle categorie maggiormente a rischio, al fine di tutelarle e di attuare le adeguate misure preventive.

Infine, come medici, dobbiamo impegnarci quotidianamente ad offrire la nostra comprensione ed il nostro ascolto ad ogni paziente, garantendo un approccio multidisciplinare ed un trattamento personalizzato.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://covid19.who.int>
- (2) CDC. Healthcare Workers. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
- (3) Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):129.
- (4) 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 Dec;11(1):16144.
- (5) Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. *Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review*. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 13;4(10):e2128568.
- (6) Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al. *COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings*. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):723–5.
- (7) Yong SJ. *Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments*. *Infect Dis*. 2021 Oct 3;53(10):737–54.
- (8) Fernández-Lázaro D, Sánchez-Serrano N, Mielgo-Ayuso J, et al. *Long COVID a New Derivative in the Chaos of SARS-CoV-2 Infection: The Emergent Pandemic?* *J Clin Med*. 2021 Dec 11;10(24):5799.
- (9) Crook H, Raza S, Nowell J, et al. *Long covid—mechanisms, risk factors, and management*. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648.
- (10) Wanga V, Chevinsky JR, Dimitrov LV. *Long-Term Symptoms Among Adults Tested for SARS-CoV-2 — United States, January 2020–April 2021*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1235–1241.
- (11) Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. *Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact*. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019.
- (12) Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N, et al. *Characterizing Long COVID: Deep Phenotype of a Complex Condition*. *eBioMedicine*. 2021 Dec;74:103722.



- (13) Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. *How Common is Long COVID in Children and Adolescents?* *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Dec;40(12):e482-e487.
- (14) Parisi GF, Diaferio L, Brindisi G, et al. *Cross-Sectional Survey on Long Term Sequelae of Pediatric COVID-19 among Italian Pediatricians.* *Children.* 2021 Aug 31;8(9):769.
- (15) Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, et al. *Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon?* *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(8):2495–502.
- (16) Borch L, Holm M, Knudsen M, et al. *Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children – a nationwide cohort study.* *Eur J Pediatr* 2022 Jan 9 : 1–11.
- (17) Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. *The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence.* *The Lancet.* 2020 Mar;395(10227):912–20.
- (18) Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, et al. *Long-term complications of COVID-19.* *Am J Physiol-Cell Physiol.* 2022 Jan 1;322(1):C1–11.
- (19) Farshadpour F, Taherkhani R. *Antibody-Dependent Enhancement and the Critical Pattern of COVID-19: Possibilities and Considerations.* *Med Princ Pract.* 2021;30(5):422–9.
- (20) Lidbury BA. *Ross River Virus Immune Evasion Strategies and the Relevance to Post-viral Fatigue, and Myalgic Encephalomyelitis Onset.* *Front Med.* 2021 Mar 24;8:662513.
- (21) Ong SWX, Fong S-W, Young BE, et al. *Persistent Symptoms and Association With Inflammatory Cytokine Signatures in Recovered Coronavirus Disease 2019 Patients.* *Open Forum Infect Dis.* 2021 Jun 1;8(6):ofab156.
- (22) Wang EY, Mao T, Klein J, et al. *Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19.* Preprint. medRxiv. 2021;2020.12.10.20247205. Published 2021 Feb 1.
- (23) Shukla AK, Misra S. *Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease: implications in COVID-19.* *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022 Jan 7.