

**La gestione dei pazienti
con malattie croniche al
tempo del CoViD: criticità
e prospettive**

**Long-COVID:
una nuova malattia cronica?**

Francesco Fattirolli

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università di Firenze
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi*



COVID-19 Clinical management

Living guidance
25 January 2021



World Health
Organization

The understanding of the mid- and long-term sequelae of COVID-19 is emerging. This new condition which has been described as post-COVID syndrome or long COVID (54) still lacks a consensus worldwide on terminology and clinical definition.

COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19

December 2020

Long COVID

In addition to the clinical case definitions, the term 'long COVID' is commonly used to describe signs and symptoms that continue or develop after acute COVID-19. It includes both ongoing symptomatic COVID-19 (from 4 to 12 weeks) and post-COVID-19 syndrome (12 weeks or more).

Post-COVID-19 syndrome: signs and symptoms that develop during or after an infection consistent with COVID-19, continue for more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis.

Michele Spinicci^{1,2*}, Iacopo Vellere¹, Lucia Graziani¹, Marta Tilli¹, Beatrice Borchì², Jessica Mencarini², Irene Campolmi², Leonardo Gori¹, Laura Rasero³, Francesco Fattirolli^{1,4}, Iacopo Olivotto^{1,5}, Federico Lavorini^{1,6}, Niccolò Marchionni^{1,6}, Lorenzo Zammarchi^{1,2}, Alessandro Bartoloni^{1,2#}, for the Careggi post-acute COVID-19 Study Group⁷ In press, 2021

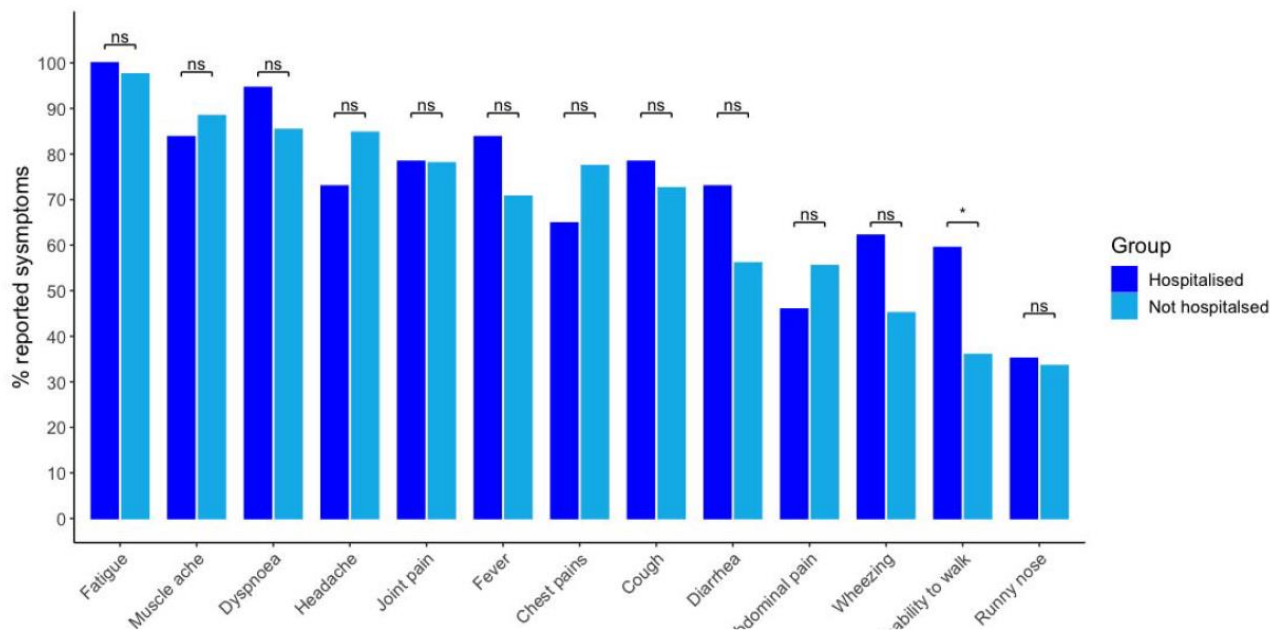
persistence of symptom was not related with COVID-19 severity, ICU admission, nor length of hospital stay. Among demographic and clinical characteristics, only increasing age resulted independently associated with a higher risk of SARS-CoV-2 infection sequelae.

«La persistenza di sintomi non è in relazione alla severità di presentazione in fase acuta, al ricovero in Terapia Intensiva o alla durata della ospedalizzazione»

Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID

Dennis A., MedRxiv 2021

Low-risk individuals with Long COVID, by hospitalisation, for symptoms



«La persistenza di sintomi non è in relazione alla ospedalizzazione rispetto alla cura a domicilio»

Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It?

Sykes L. Lung 2021

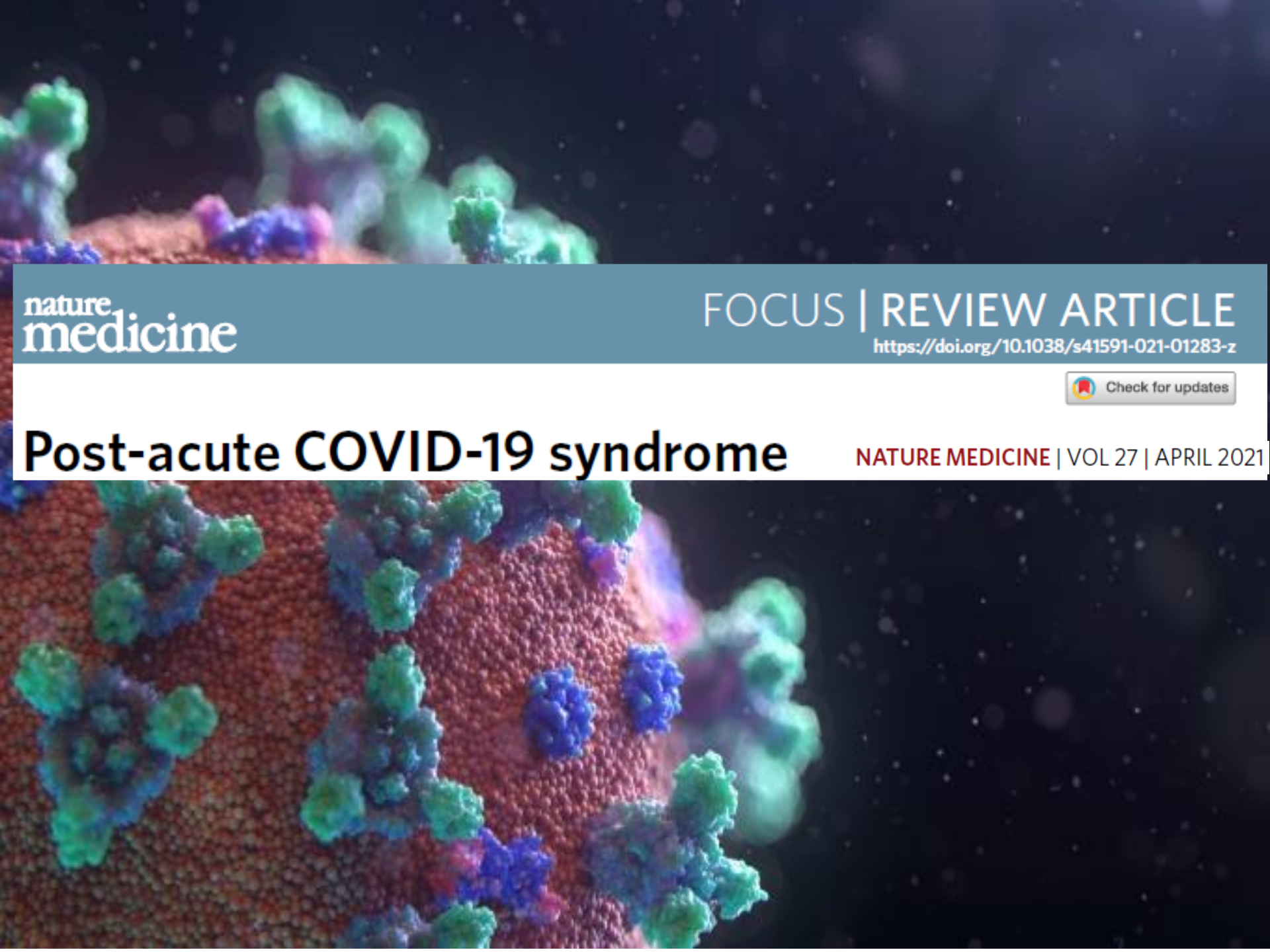
No patients had persistent radiographic abnormalities. The presence of symptoms at follow-up was not associated with the severity of the acute COVID-19 illness. Females were significantly more likely to report residual symptoms including anxiety ($p=0.001$), fatigue ($p=0.004$), and myalgia ($p=0.022$). The presence of long-lasting symptoms is common in COVID-19 patients. We suggest that the phenomenon of Long-COVID may not be directly attributable to the effect of SARS-CoV-2, and believe the biopsychosocial effects of COVID-19 may play a greater role in its aetiology.

«La presenza di sintomi non è in relazione alla gravità della malattia e alla persistenza di alterazioni radiologiche polmonari»

3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study www.thelancet.com/respiratory Published online May 5, 2021

Interpretation In most patients who recovered from severe COVID-19, dyspnoea scores and exercise capacity improved over time; however, in a subgroup of patients at 12 months we found evidence of persistent physiological and radiographic change. A unified pathway for the respiratory follow-up of patients with COVID-19 is required.

«Chi rimane sintomatico per dispnea a distanza di 12 mesi ha spesso esiti polmonari radiologici. Necessario definire il follow-up successivo»



nature
medicine

FOCUS | REVIEW ARTICLE

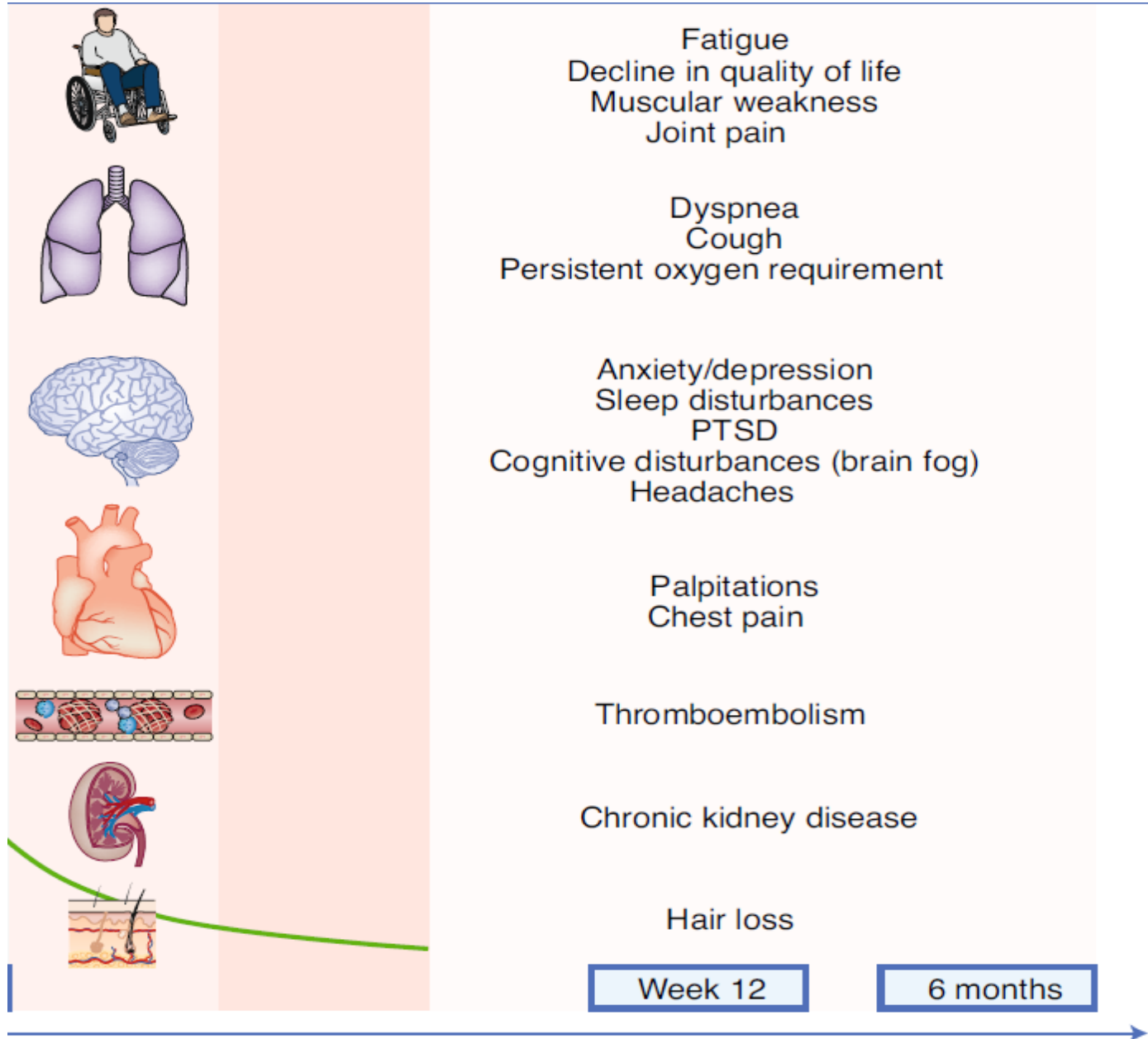
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

 Check for updates

Post-acute COVID-19 syndrome

NATURE MEDICINE | VOL 27 | APRIL 2021

Chronic/post-COVID-19





Polmonari

Epidemiologia e clinica

**Deficit di diffusione e fibrosi
in trattati O2 alti flussi o NIV**

**A 6 mesi 50% un pattern
polmonare anomalo**

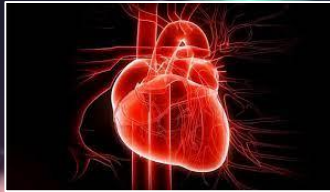
**A 6 mesi 25% percorre meno
della mediana al 6MWT**

Fisiopatologia

**Distruzione interfaccia
endoteliale-epiteliale**

**Danno immunomediato da
infiammazione perivascolare**

**Microtrombosi vascolare o
trombosi polmonare nel 20%**



Cardiovascolari

Epidemiologia e clinica

Dolore toracico a 2 mesi 10%
Cardiopalmo 5%

Cardiomiopatia da stress 2%

**Tachicardia sinusale e
posturale ortostatica**

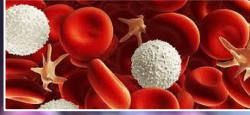
Fisiopatologia

Meccanismi:

- **Invasione virale diretta**
- **Fibrosi**
- ***Downregulation* ACE2**

Aritmie conseguenti a:

- **tono adrenergico ↑**
- **IL-6, IL-1, TNF-a.**



Ematologiche

Epidemiologia e clinica

Tromboembolie venose <5%.

- embolia polmonare segmentaria;
- Ictus ischemico.

Eventi emorragici <4%

Fisiopatologia

- Danno endoteliale;
- Attivazione complemento e piastrine;
- Interazioni piastrine-leucociti;
- Citochine pro-infiammatorie.



Neurologiche e psichiatriche

Epidemiologia e clinica

**Malessere, mialgie
Cefalea simil-emicranica
resistente agli analgesici.**

**Difficoltà di concentrazione
(*brain fog*), deficit di
memoria, di comprensione
verbale**

**Depressione, ansia, insonnia,
sintomatologia ossessiva
compulsiva: 30%**

Fisiopatologia

Riconosciuti:

- **Invasione virale diretta;**
- **Trombosi microvascolare;**
- **Neurodegenerazione
aspecifica.**

Proposti:

- **Inefficace drenaggio linfatico**
 - **Invasione virale spazi
extracell. epitelio olfattivo.**
- Interazione virus/barriera
emato-encefalica?**



Renali

Epidemiologia e clinica

Filtrato glomerulare ridotto in 1/3 dei casi a 6 mesi.
Persistente nel 13%

Fisiopatologia

- Invasione virale
- Necrosi tubulare
- Glomerulosclerosi focale
- Trombi microcircolo renale.



Endocrinologiche

Epidemiologia e clinica

Chetoacidosi diabetica senza pregresso Diabete
Tiroidite subacuta settimane dopo termine sintomi, tiroiditi autoimmuni.

Fisiopatologia

Meccanismi proposti:

- Danno virale diretto
- Attivazione sistema immunitario
- Danno iatrogeno da trattamento fase acuta



Gastrointestinali

Virus altera microbiota con rischio di infezioni opportunistiche intestinali.



Dermatologiche

A 6 mesi, 3% rash cutaneo.
20% perdita dei capelli.

Pulmonary/cardiovascular

Symptom assessment through virtual/in-person follow-up at 4–6 weeks and at 12 weeks post-discharge



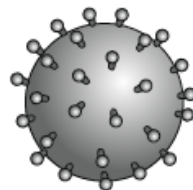
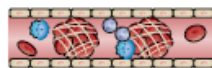
Dyspnea/persistent oxygen requirement

Consider 6MWT, PFT, chest X-ray, PE work up, echocardiogram and HRCT of the chest as indicated



Hematology

Consider extended thromboprophylaxis for high-risk survivors based on shared decision-making



Neuropsychiatry

Screening for anxiety, depression, PTSD, sleep disturbances and cognitive impairment



COVID-19 clinic



Renal

Early follow-up with nephrologists after discharge for patients with COVID-19 and AKI



Primary care

Consideration of early rehabilitation
Patient education
Consider enrollment in clinical research studies
Active engagement with patient advocacy groups

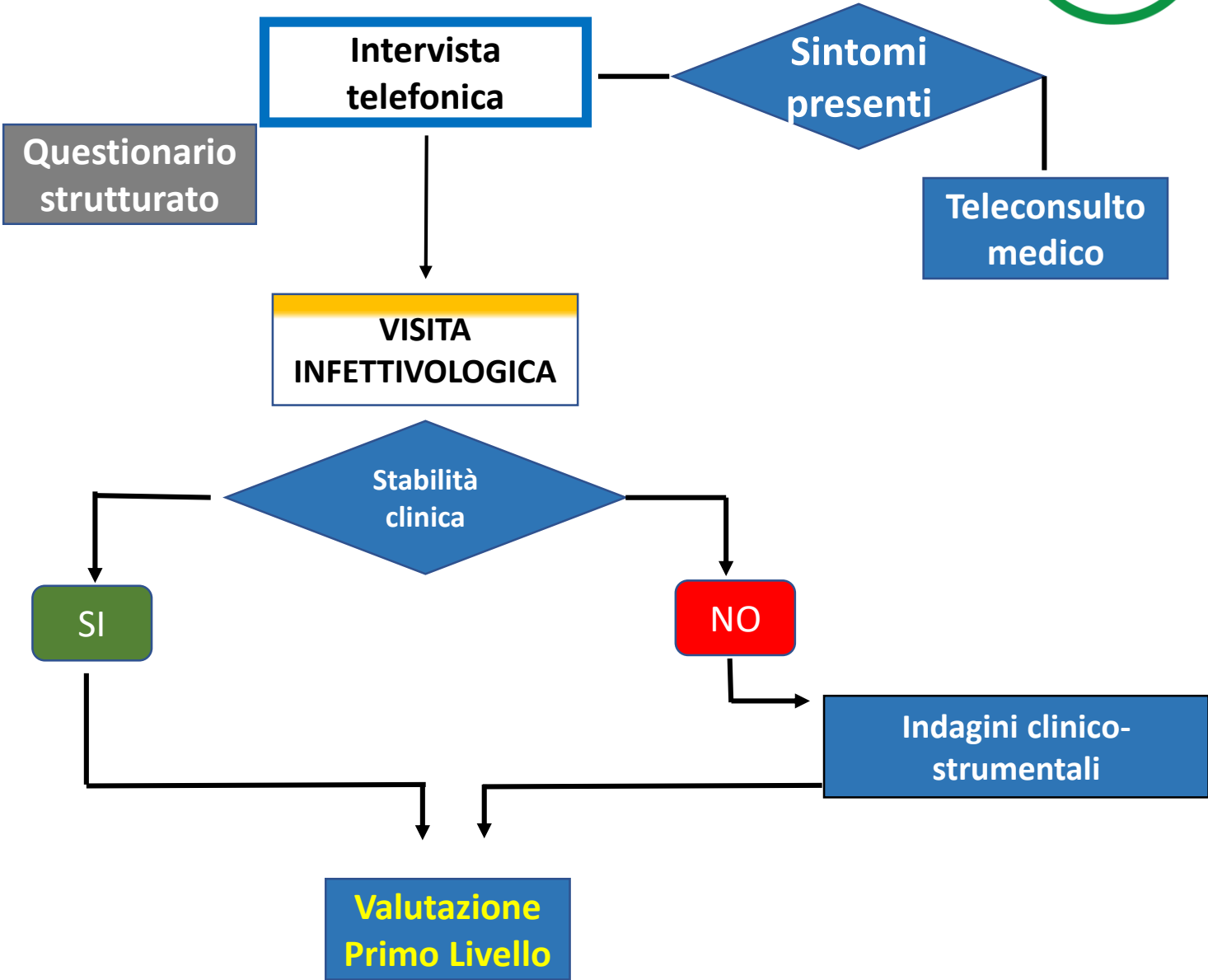


Protocollo di Follow-up

Da dimissione

2-4 settimane

1 mese



Questionario strutturato

Intervista telefonica

Sintomi presenti

Teleconsulto medico

VISITA INFETTIVOLOGICA

Stabilità clinica

SI

NO

Indagini clinico-strumentali

Valutazione Primo Livello



3 mesi

**Valutazione
Primo livello**

**VISITA
INFETTIVOLOGICA**

**VALUTAZIONE
PNEUMOLOGICA**

**VALUTAZIONE
CARDIOLOGICA**

PRELIEVO

**SPIROMETRIA
+DLCO
EGA
6minWT
ECOTORACE**

**ECG
ECOCG**

**«Routine»
+ Immunologia
+ Coagulazione
+ infettivologia**

**RX TORACE
TC TORACE**

**STATO COGNITIVO
E FUNZIONALE**

**PSICO-EMOZIONALE
e QdV**

CAPACITA' FUNZIONALE

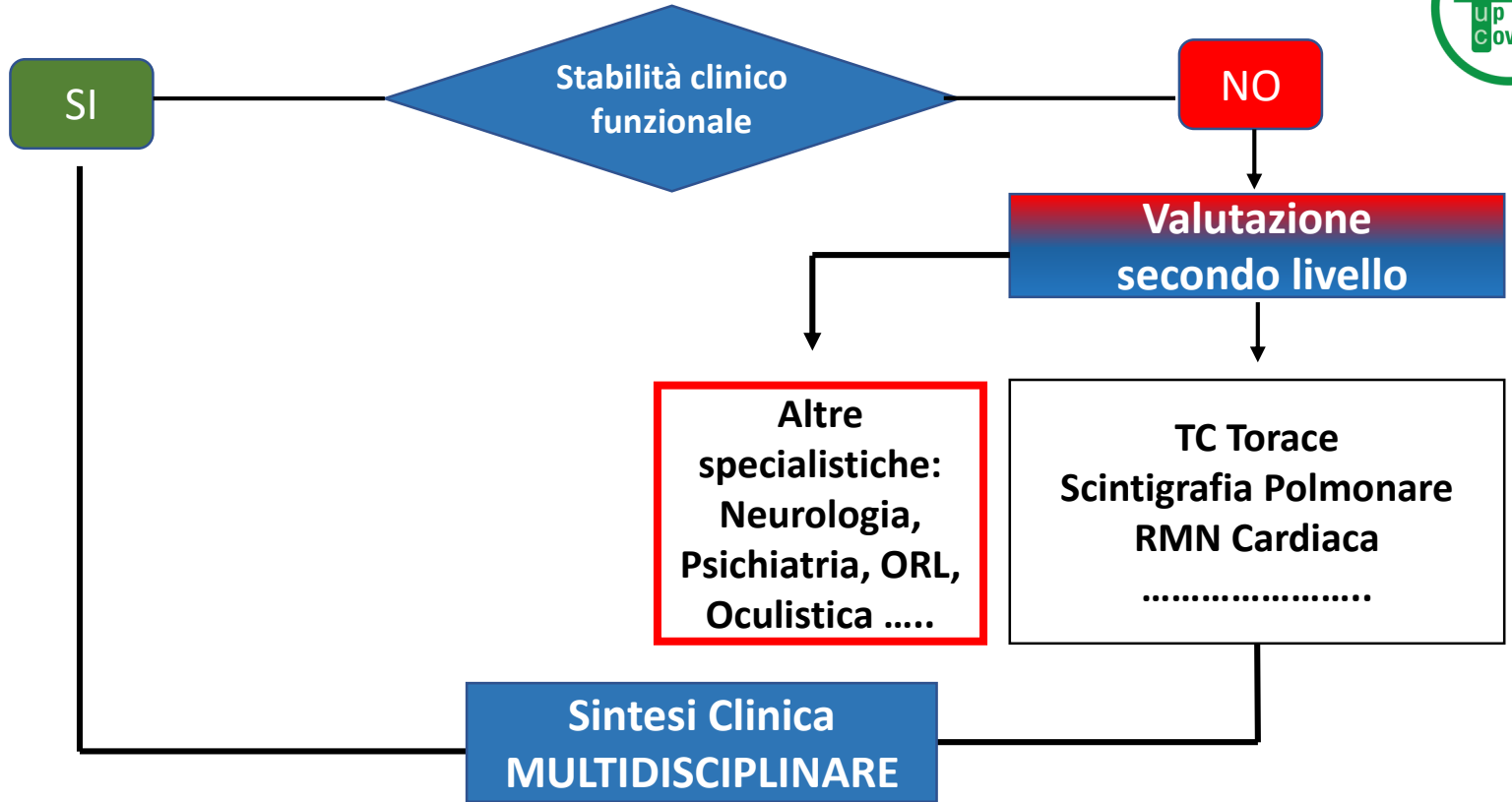
**ADL-IADL
MINI-COG
Trail Making Test
SPPB**

**Ansia - GAD 7
Depressione - PHQ
Stress - PSS
QdV - SF36**

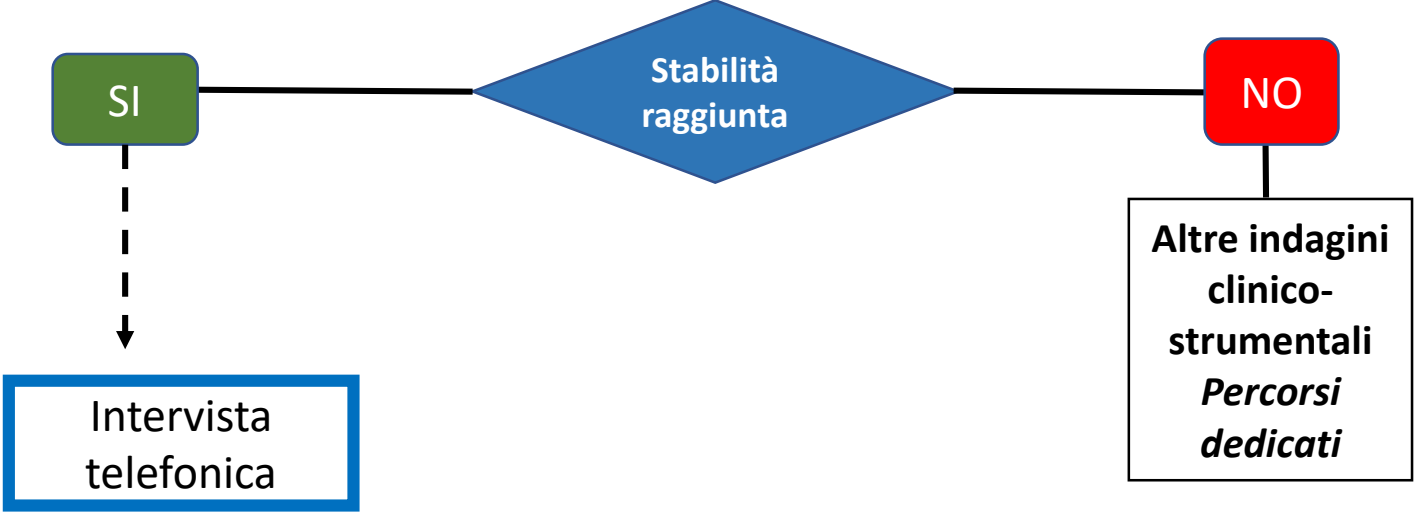
**TEST DA SFORZO
CARDIO-POLMONARE**



3 mesi



6, 9, 12 mesi



Distribuzione per classi di età (%)

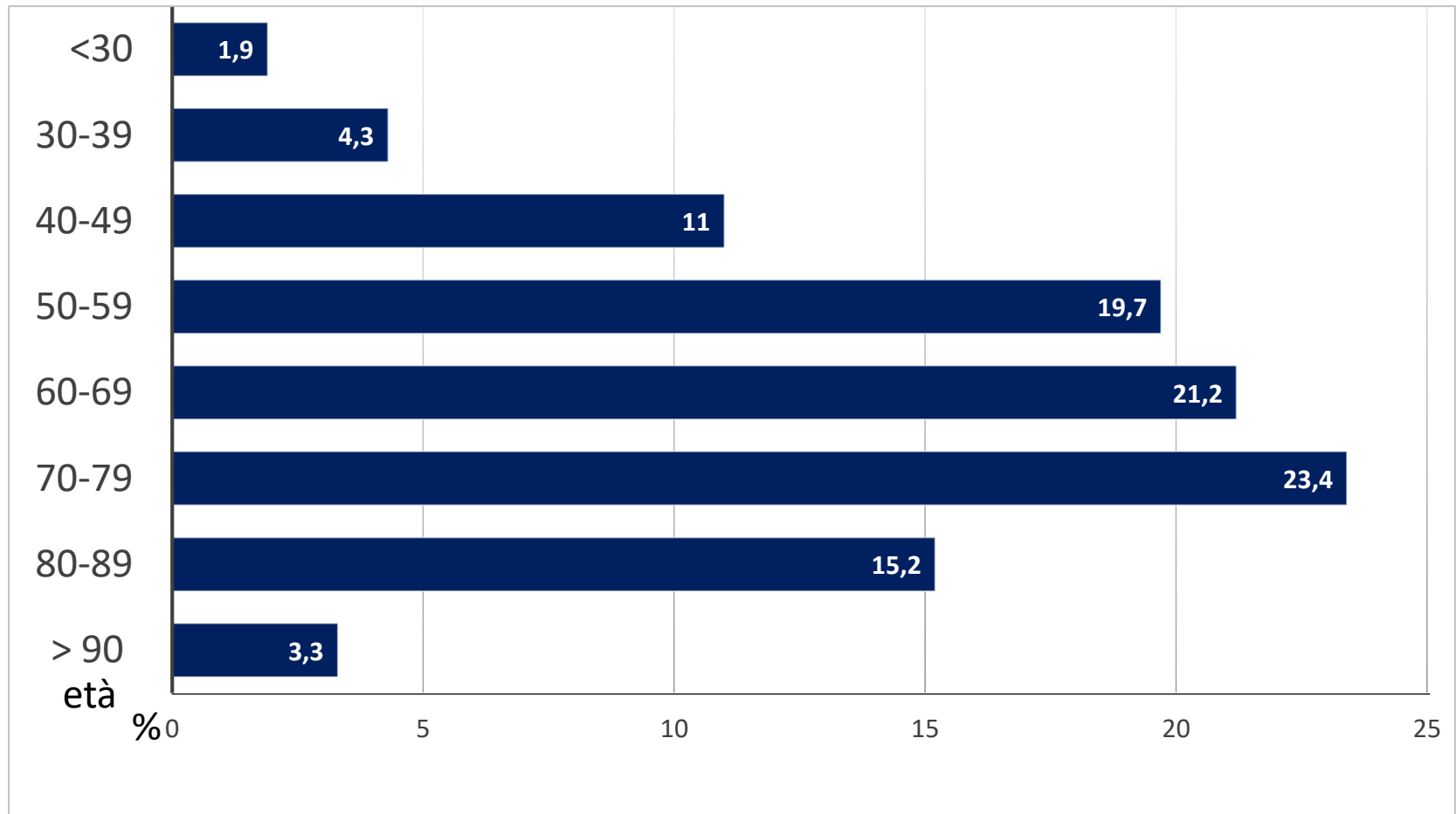


N=1020

Età media anni 65 ± 16

M/F % 58/42

Comorbilità 77%



Sintomi prevalenti a 1 mese dalla dimissione (questionario strutturato, consentite più risposte)

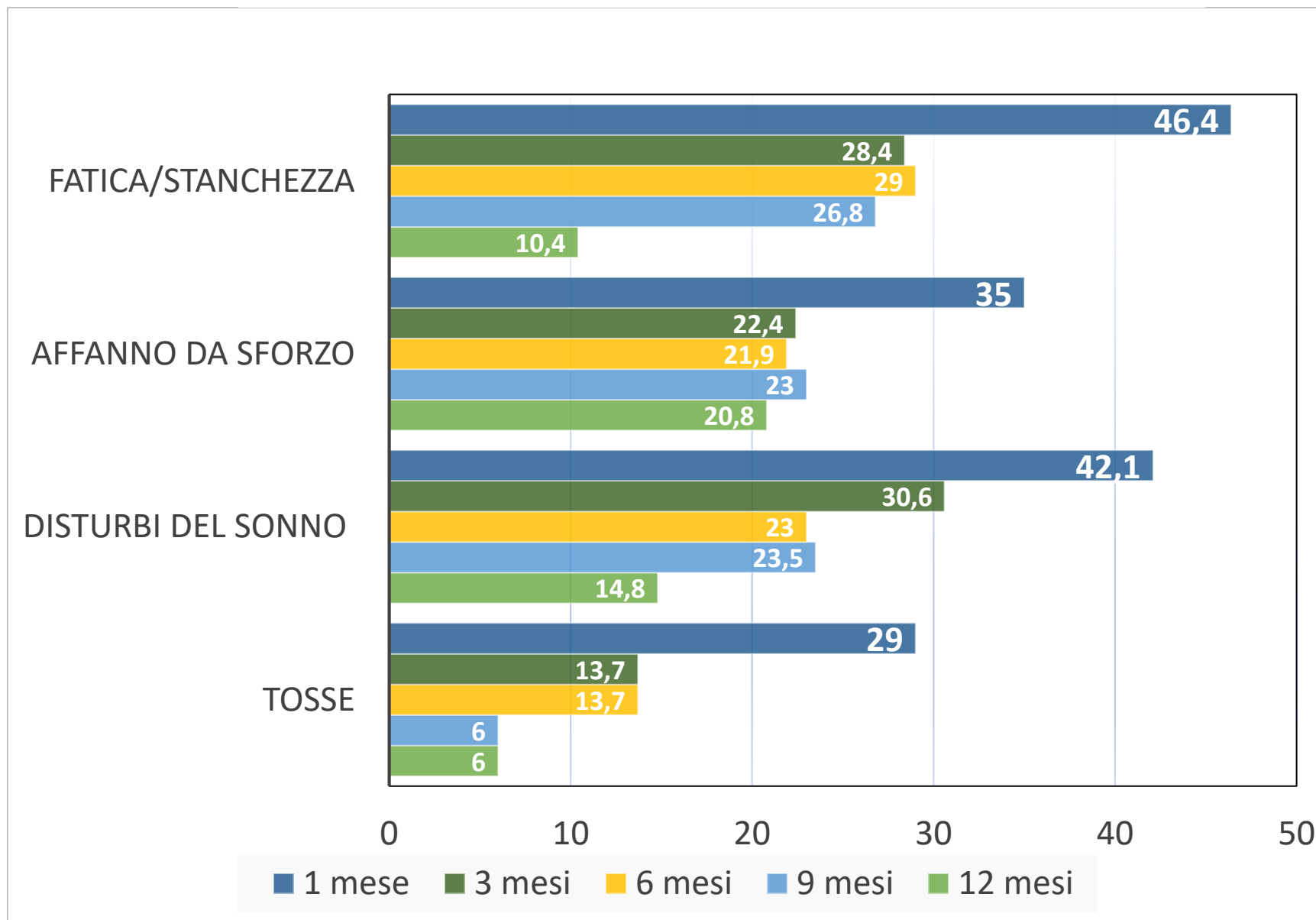


F-up telefonico		n=1020
<i>SINTOMO</i>		%
Astenia		48,3
Dispnea		41,6
Insonnia		35,5
Paura		27,4

Prevalenza dei sintomi a 1-3-6-9-12 mesi da dimissione



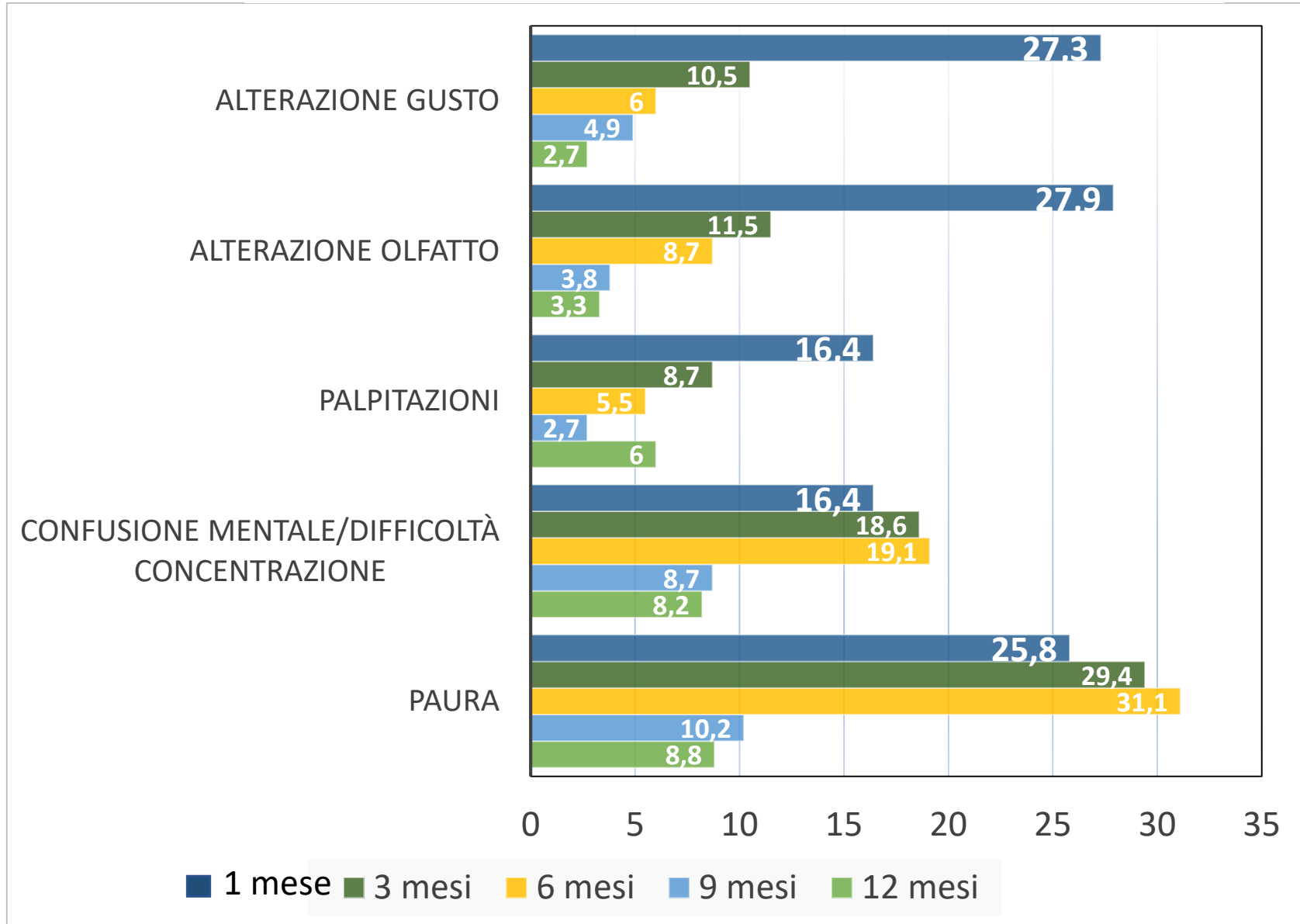
183 pazienti per i quali sono disponibili tutte le rilevazioni (1)



Prevalenza dei sintomi a 1-3-6-9-12 mesi da dimissione



183 pazienti per i quali sono disponibili tutte le rilevazioni (2)



Sindrome post-COVID-19: interrogativi aperti

Quale la storia naturale, quali prevalenza e incidenza

Quali fattori influenzano il rischio di svilupparla

Quale sintomo predice la necessità di intervento specialistico

Quali esami e caratteristiche cliniche sono marcatori prognostici

L'efficacia degli interventi per sesso, età, stato socioeconomico

Quale efficacia clinica dei modelli di riabilitazione sugli esiti

Quali strumenti sono convalidati per lo screening