

Sindrome post-COVID

Possibilità dell'accertamento
diagnostico di laboratorio

**labor
team**

Nel settembre 2022, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha reso noto che, nei primi due anni della pandemia, almeno diciassette milioni di persone nella regione europea dell'OMS si erano ammalate di Long COVID. L'OMS ha segnalato la possibilità che milioni di persone debbano convivere con la malattia ancora per diversi anni e ha chiesto urgenti investimenti nella ricerca e nella riabilitazione [1]. Da quando è stata accertata l'esistenza del Long COVID, la ricerca si è molto impegnata per comprendere la causa di questa malattia e per identificare le possibilità di un intervento terapeutico. La diagnostica di laboratorio può contribuire in maniera importante all'identificazione della sindrome post-COVID (PCS), alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici e alla successiva adozione di misure terapeutiche.

Che cos'è il post-COVID?

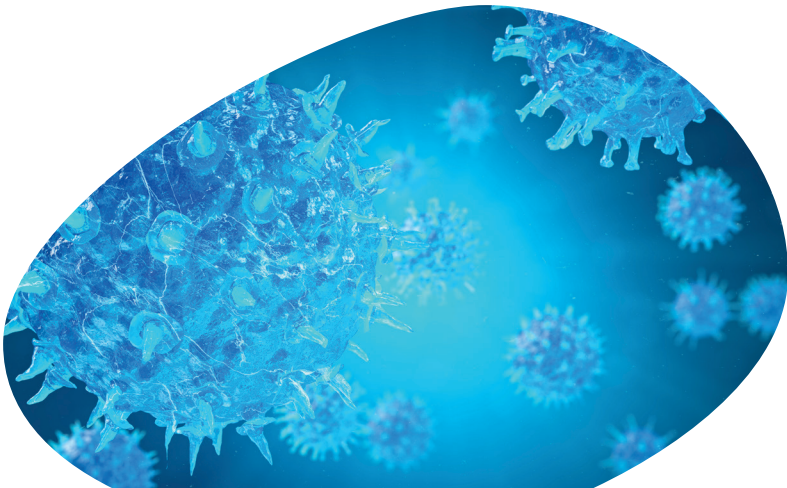
La terminologia e la definizione di sindrome post-COVID e sindrome Long-COVID sono differenti. La definizione attualmente riconosciuta è dell'OMS, alla quale si orienta anche l'UFSP. La sindrome post-COVID (PCS) è presente quando, tre mesi dopo un'infezione da SARS-CoV2, i sintomi persistono o compaiono nuovi disturbi; i sintomi devono essere presenti per almeno due mesi senza un'altra causa riconoscibile. Il termine «Long-COVID» non viene definito in maniera particolare dall'OMS e dall'UFSP [2], la linea guida S1 dell'AWMF propone una differenziazione temporale: i disturbi che persistono dalle 4 alle 12 settimane dopo l'infezione vengono classificati come Long-COVID, mentre quelli presenti per più di 12 settimane e che non sono spiegabili con un'altra diagnosi vengono classificati come sindrome post-COVID [3].

Quadro clinico

I sintomi della PCS sono vari e possono interessare praticamente tutti i sistemi organici. Sono noti oltre 200 sintomi da post-COVID [4]. La maggior parte dei sintomi della PCS compromette la vita quotidiana delle persone colpite; quelli più comuni sono: affaticamento, spossatezza e intolleranza allo sforzo, affanno e disturbi respiratori, problemi di concentrazione e di memoria (Brain Fog), mal di testa, dolori muscolari e articolari, disturbi dell'olfatto e del gusto [3]. Il sintomo più frequente di PCS, l'affaticamento [4], è simile alla sindrome da stanchezza cronica (Chronic Fatigue Syndrom, CFS), che compare dopo altre malattie infettive virali e dopo l'encefalite mialgica (ME).

Prevalenza e fattori di rischio

I dati sulla prevalenza della PCS sono diversi. L'OMS stima che il 10-20% delle persone infettate da SARS-CoV-2 sviluppa un Long-COVID [5]. I fattori di rischio di comparsa di una PCS sono soprattutto il sesso femminile, l'età avanzata, lo stato metabolico obesità/diabete, le malattie psichiatriche/neurologiche pregresse, altre comorbidità e la severità dell'infezione da COVID-19. La PCS è stata, però, diagnosticata anche nei bambini, nei giovani e nelle persone con un'infezione da COVID-19 lieve [4].



Cause

A causa della sua complessità e della sua eziologia poco chiara, spesso la PCS non viene riconosciuta. Per la genesi della PCS, esistono diverse ipotesi. Cause spesso discusse sono:

- Infezione virale persistente: il virus rimane attivo in differenti organi.
- Riattivazione di virus latenti: l'infezione da SARS-CoV-2 ha riattivato dei virus latenti (ad es. EBV).
- Autoimmunità: malattie autoimmuni in seguito a un'infezione da SARS-CoV-2

Biomarcatori della PCS

La diagnosi è difficile e si basa su un approccio multifattoriale che comprende sintomi clinici, esami fisici e funzionali e analisi di laboratorio. Fino ad oggi, non esiste un singolo parametro di laboratorio in grado di documentare o di escludere in maniera affidabile una sindrome post-COVID. È quindi opportuno diagnosticare la PCS mediante una combinazione di esami di laboratorio di base e specifici per i sintomi e/o fare diagnosi di esclusione, con l'ausilio della diagnostica differenziale.

Persistenza di SARS-CoV-2

In alcuni studi sono stati documentati RNA virale o antigeni virali, dopo mesi dall'iniziale diagnosi di COVID-19, nel sangue, nelle feci e in diversi altri tessuti [6]. La persistenza di SARS-CoV-2 nell'organismo, in particolare nelle cellule e nei tessuti immunologicamente attivi [7], può essere una potenziale causa della sindrome post-COVID. Gli antigeni di SARS-CoV-2 possono rimanere nell'intestino anche dopo la guarigione clinica e rappresentare la fonte di una stimolazione immunitaria persistente. I recettori ACE2, mediante i quali i virus SARS-CoV-2 penetrano nelle cellule, vengono espressi non solo nel sistema respiratorio, ma anche nell'endotelio vasale, nel cuore, nel cervello, nel tratto gastrointestinale e nei reni, nel fegato, nella milza e nel pancreas. Le infezioni persistenti da SARS-CoV-2 e gli antigeni liberati dal virus possono scatenare un'attivazione delle cellule T e una tempesta di citochine. Questa tempesta di citochine può causare sia un'apoptosi di cellule sia un'attivazione di cellule dendritiche, che a loro volta possono portare a fenomeni autoimmuni correlati al Long-COVID [6]. Le persone colpite da PCS hanno presentato titoli anticorpali IgG più elevati contro la proteina spike di SARS-CoV-2 rispetto ai vaccinati [8].

Diagnostica immunologica

Circa la metà dei pazienti colpiti da PCS soddisfa anche i criteri diagnostici della sindrome da stanchezza cronica. L'affaticamento e la ME/CFS costituiscono una malattia sistemica che si manifesta con una serie di sintomi neurologici e immunologici ed è accompagnata da stanchezza persistente, che non migliora con il sonno né con il riposo. Le persone colpite dalla sindrome da stanchezza post-infettiva presentano spesso reazioni alterate delle cellule T e B [4]. Nella PCS sono stati messi in evidenza dei profili immunofenotipici alterati:

Popolazioni cellulari aumentate nella PCS:

- cellule T CD4+ che producono IL-4 e IL-6 [8]
- cellule T PD-1+ esaurite [8, 9]
- cellule B attivate [8]

Popolazioni cellulari ridotte nella PCS:

- cellule T regolatorie [10, 11]
- linfociti T naive
- cellule dendritiche convenzionali (cDC1) [8]

I risultati riguardanti le cellule T regolatorie (Treg) non sono univoci. Una riduzione delle Treg supporterebbe la tesi secondo la quale, nell'ambito della PCS, l'aumento della produzione di linfociti autoreattivi potrebbe causare malattie autoimmuni [12].



Il nostro profilo Immunofenotipizzazione post-COVID è formato dai seguenti componenti:

- Conta ematica differenziale
- Tipizzazione dei linfociti:
 - linfociti T (CD3+, CD4+, CD8+, rapporto CD4+/CD8+)
 - cellule NK (CD56+CD3-)
 - cellule T NK (CD56+CD3+)
 - linfociti B (CD19+)
 - linfociti T attivati (CD3+HLADR+)
 - cellule NK attivate (CD56+HLA-DR+)
 - T4 reg. (CD4+CD25+CD127lo)
 - cellule T naive (CD45RA+)
 - cellule T memory (CD45RA-)
 - cellule helper naive (CD4+CD45RA+)
 - cellule helper memory (CD4+CD45RA-)
 - rapporto memory/naive T4
 - soppressori naive (CD8+CD45RA+)
 - soppressori memory (CD4+CD45RA-)
- Esaurimento immunitario: linfociti T (CD4+PD-1+, CD8+PD-1+)
- Bilancio TH1-TH2:
 - sottotipo CD4-TH1 (CD183+CD196-)
 - ssottotipo CD4-TH2 (CD194+CD196-)
 - srappporto TH1/TH2
 - ssottotipo CD4-TH17 (CD194+CD196+)

Autoimmunità

Nella PCS, l'autoimmunità può svolgere un ruolo, perché diversi meccanismi (tra cui il mimetismo molecolare) attivano cronicamente il sistema immunitario [6]. In una malattia autoimmune, può comparire una disfunzione o una riduzione delle cellule Treg, che porta a un disturbo dell'immunoregolazione. Di conseguenza, le cellule Treg reagiscono in questi casi in maniera insufficiente o inefficace per inibire l'attivazione e la proliferazione delle cellule T e B autoreattive. La mancanza di un'adeguata funzione delle cellule Treg consente alle cellule immunitarie autoreattive di attaccare i tessuti propri dell'organismo, potendo causare infiammazioni e danni a carico di diversi organi e tessuti [12].

Per quanto riguarda la fisiopatologia della ME/CFS, sono al centro dell'attenzione soprattutto gli autoanticorpi contro determinati recettori presenti nel sistema nervoso vasoregolatore, immunoregolatore o autonomo. Questi recettori fanno parte di un'ampia e diversificata famiglia di oltre 800 proteine, i cosiddetti recettori accoppiati alle proteine G (GPCR). Negli studi si è documentato che la severità della spossatezza e dei dolori muscolari nei pazienti con ME/CFS causati da un'infezione è in correlazione con la concentrazione degli autoanticorpi GPCR. Gli autoanticorpi contro i GPCR sono ampiamente diffusi nella PCS e molto più comuni che nei sani e nei guariti. Per questo, per documentare l'autoimmunità nella PCS può essere opportuno combinare più autoanticorpi GPCR [13]. Nel nostro pannello di autoanticorpi anti-recettori di neurotrasmettitori, analizziamo le concentrazioni di anticorpi anti-recettori m dell'acetilcolina M3 (CHRM3), anticorpi anti-recettori m dell'acetilcolina M4 (CHRM4), anticorpi anti-recettori β 1-adrenergici (ARDB1) e anticorpi anti-recettori β 2-adrenergici (ARDB2), che nella PCS compaiono spesso in concentrazione elevata [13, 14].

Riattivazione di virus latenti

Come nella sindrome da stanchezza cronica, dopo un'infezione da SARS-CoV-2 è possibile che altri virus, soprattutto i virus latenti del gruppo Herpes, vengano riattivati nell'organismo. Queste riattivazioni di virus possono contribuire alla comparsa o al peggioramento di sintomi da affaticamento. Nei pazienti con sindrome post-COVID, si mette in evidenza in misura significativa una riattivazione documentata nel siero del virus di Epstein-Barr.

Cortisolo

Il cortisolo svolge un ruolo importante nelle infezioni da COVID, a causa degli effetti del virus sul sistema nervoso centrale e sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Il virus può attraversare la barriera ematoencefalica e infettare i neuroni e le cellule gliali che esprimono ACE2, scatenando infiammazioni e patologie nervose nelle regioni cerebrali, compreso l'ipotalamo. Sono ancora in corso ricerche su come e perché questi effetti sul SNC causino nella PCS valori significativamente ridotti del cortisolo. Una possibile spiegazione viene fornita dalla scoperta che SARS-CoV-2 può compromettere la trasmissione della risposta immunitaria dell'ospite, esprimendo una sequenza di aminoacidi simile a quella dell'ormone adrenocorticotropo umano (ACTH). Ciò causa la produzione di autoanticorpi contro l'ACTH, che impedisce un'adeguata reazione delle surrenali allo stress. L'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è compromessa, causando una ridotta liberazione di glucocorticoidi [15].

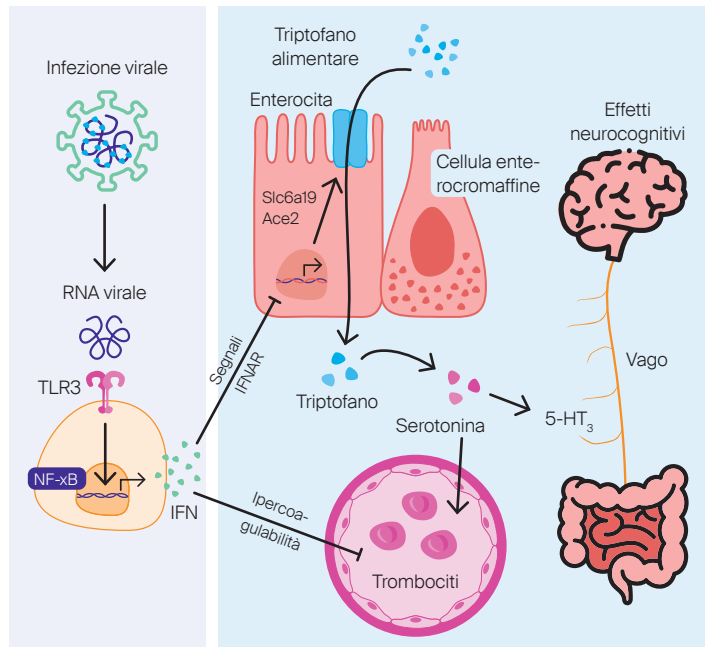
Rispetto ai gruppi di controllo di sani e vaccinati, si è dimostrato che bassi livelli di cortisolo sono associati significativamente alla PCS. L'analisi del cortisolo da sola ha rivelato un'elevata precisione del 96% (AUC) nel differenziare tra PCS e persone sane. Sorprende che la riduzione dei livelli di cortisolo non era associata a un aumento compensatorio dei livelli di ACTH, suggerendo che la risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene per la regolazione del cortisolo possa essere ridotta in maniera inappropriata [8].



Serotonina

I livelli di serotonina sono inversamente correlati alla severità dell'infezione da COVID-19 [16]. Si è inoltre messo in evidenza che una riduzione dei livelli di serotonina è significativamente associata anche alla PCS. In questo studio sono stati esaminati i metaboliti le cui concentrazioni erano alterate sia durante le infezioni acute da COVID-19 sia nella PCS. Tra i metaboliti analizzati, la serotonina è risultata la molecola più strettamente associata alla PCS. Le infezioni virali e le infiammazioni mediate dall'interferone di tipo I riducono la serotonina attraverso tre meccanismi:

- riduzione dell'assorbimento intestinale del triptofano, precursore della serotonina
- aumento dell'attivazione piastrinica e trombocitopenia, che agisce sull'accumulo della serotonina
- aumento dell'espressione delle MAO e, quindi, maggiore degradazione della serotonina



Nota: adattato da Wong et al., 2023.

La riduzione periferica della serotonina inibisce a sua volta l'attività del nervo vago, compromettendo le reazioni dell'ipocampo. Questi risultati offrono una possibile spiegazione dei sintomi neurocognitivi correlati alla persistenza virale nella PCS, che eventualmente si estendono ad altre sindromi post-virali. Questi risultati potrebbero anche avere effetti sulle opzioni terapeutiche (antidepressivi SSRI) [17].

ATP intracellulare

La concentrazione di ATP nella cellula è strettamente regolata e si mantiene a un livello più o meno stabile. Anche se in un breve periodo viene consumato molto ATP, viene rapidamente rigenerato.

La determinazione dell'ATP serve a documentare una mitocondriopatia secondaria acquisita. Una significativa riduzione dell'ATP intracellulare viene per lo più rilevata nell'ambito di un'infezione sistemica. Tale riduzione compare spesso insieme a segni diagnostici di laboratorio che indicano un'attivazione immunitaria (stato immunitario, TNF-alfa, IL-10) e stress ossidativo e nitrosativo nell'ambito di malattie infiammatorie croniche, quali la sindrome da stanchezza cronica, l'ipossia cellulare, l'infezione virale attiva, la fibromialgia o i processi degenerativi-infiammatori cronici [18, 19]. Le complicanze del post-COVID possono derivare da uno squilibrio metabolico persistente dovuto alla disfunzione mitocondriale e all'infezione cronica [20].

Analisi

Persistenza di SARS-CoV-2

66913	SARS-CoV-2 PCR	CHF 72.00, prestazione obbligatoria	Striscio faringeo	1 giorno
66902	SARS-CoV-2 PCR	CHF 72.00, prestazione obbligatoria	Lavaggio faringeo	1 giorno
66919	SARS-CoV-2 PCR	CHF 72.00, prestazione obbligatoria	Feci	1 giorno
66916	SARS-CoV-2 Ac IgG	CHF 3780, prestazione obbligatoria	Siero, 1 ml	1 giorno

Cellule immunitarie

20355	Immunofenotipizzazione post-COVID	CHF 359.00, prestazione obbligatoria	Prelievo campioni Lu-Gi Ritiro con corriere Non invio postale	1 giorno
-------	-----------------------------------	--------------------------------------	---	----------

Autoimmunità

01769	Autoanticorpi anti-recettori di neurotrasmettitori	CHF 295.20, prestazione obbligatoria	Siero, 2 ml	3 giorni
-------	--	--------------------------------------	-------------	----------

Riattivazione di virus latenti

807	Riattivazione EBV	CHF 59.40, prestazione obbligatoria	Siero, 1 ml	2 giorni
-----	-------------------	-------------------------------------	-------------	----------

Cortisolo

3289	Profilo giornaliero cortisolo	CHF 108.00, prestazione obbligatoria	Saliva, 4 x	1 giorno
------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------	----------

Serotonina

676	Serotonina	CHF 64.80, prestazione obbligatoria	Sangue-EDTA, 1 ml	1 giorno
3668	Serotonina	CHF 6710, prestazione obbligatoria	Urine acidificate (con 1 ml di HCL 10%), 5 ml	1 giorno

ATP intracellulare

8465	ATP intracellulare	CHF 61.20, prestazione obbligatoria	Sangue Li-eparina, 5 ml	2 giorni
			Prelievo campioni Lu-Gi Ritiro con corriere Non invio postale	

Bibliografia

- (1) World Health Organization. At least 17 million people in the WHO European Region experienced long COVID in the first two years of the pandemic; millions may have to live with it for years to come (2024, 04.01.). <https://www.who.int/europe/news/item/13-09-2022-at-least-17-million-people-in-the-who-european-region-experienced-long-covid-in-the-first-two-years-of-the-pandemic--millions-may-have-to-live-with-it-for-years-to-come>
- (2) Bundesamt für Gesundheit. Informationen zur Post-Covid-19-Erkrankung (2024, 04.01.). <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/post-covid-19-erkrankung/informationen-post-covid-19-erkrankung.html#-1930679603>
- (3) S1-Leitlinie Long/ Post-COVID. AWMF online. 05.03.2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027L_S1_Long-Post-Covid_2023-11.pdf
- (4) Espín E, Yang C, Shannon C P, Assadian S, He D, Tebbutt S J: Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *Lancet eBioMedicine*. 2023;91:104552. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104552>
- (5) World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID) (2024, 04.01.). <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
- (6) Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and other factors may contribute to inflammation and autoimmunity in Long COVID. *Viruses*. 2023;15(2):400. <https://doi.org/10.3390/v15020400>
- (7) Yang C, Zhao H, Espín E, Tebbutt SJ. Association of SARS-CoV-2 infection and persistence with long COVID. *Lancet Respir Med*. 2023;11(6):504-506. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00142-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00142-X)
- (8) Klein J, Wood J, Jaycox JR et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023;623:139-148. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06651-y>
- (9) Glynne P, Tahmasebi N, Gant V, Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J Invest Med*. 2022;70:61-67. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-002051>
- (10) Utrero-Rico A, Ruiz-Ruigómez M, Laguna-Goya R et al. A short corticosteroid course reduces symptoms and immunological alterations underlying long-COVID. *Biomedicines*. 2021;9:1540. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111540>
- (11) Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R et al. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity cecoded using machine learning. *Front. Immunol*. 2021;12:700782. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.700782>
- (12) Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Med*. 2022;28:911-923. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6>
- (13) Seibert FS, Stervbo U, Wiemers L et al. Severity of neurological Long-COVID symptoms correlates with increased level of autoantibodies targeting vaso-regulatory and autonomic nervous system receptors. *Autoimmunity Reviews*. 2023;22:103445. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103445>

- (14) Ceccarini MR, Bonetti G, Medori MC et al. Autoantibodies in patients with post-COVID syndrome: a possible link with severity? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(6 Suppl):48-56. https://doi.org/10.26355/eurrev_202312_34689
- (15) Bellastella G, Cirillo P, Carbone C et al. Neuroimmunoendocrinology of SARS-CoV-2 Infection. *Biomedicines.* 2022;10(11):2855. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112855>
- (16) Shen B, Yi X, Sun Y et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera. *Cell.* 2020;182(1):59-72.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>
- (17) Wong AC, Devason AS, Umana IC et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell.* 2023;186(22):4851-4867.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.013>
- (18) Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med.* 2009;2(1):1-16.
- (19) Vernon SD, Whistler T, Cameron B, Hickie IB, Reeves WC, Lloyd A. Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein Barr virus. *BMC Infect Dis.* 2006;6:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-15>
- (20) Prasada Kabekkodu S, Chakrabarty S, Jayaram P, Mallya S, Thangaraj K, Singh KK, Satyamoorthy K. Severe acute respiratory syndrome coronaviruses contributing to mitochondrial dysfunction: Implications for post-COVID complications. *Mitochondrion.* 2023;69:43-56. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2023.01.005>



labor team w ag

Blumeneggstrasse 55
9403 Goldach
+41 71 844 45 45
info@team-w.ch
www.laborteam.ch

M14892/0124