

# Fisiopatologia del Long Covid

Prof. Marco Invernizzi MD, PhD

Direttore Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa  
Dipartimento di Scienze della Salute - Università del Piemonte Orientale

SSD Medicina Traslazione - Dipartimento ricerca e Innovazione  
Azienda Ospedaliera AL

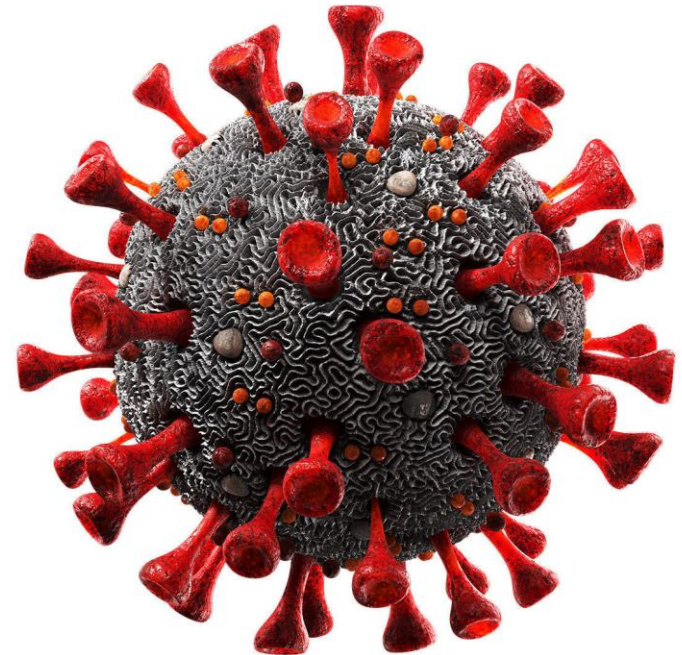
## Long COVID, o sindrome post-COVID:

La definizione non è univoca. Secondo l'OMS, comparsa dei sintomi fino a 3 mesi dopo l'infezione, con durata > 2 mesi.

Table 1. Demographic Characteristics and Comorbidities of the Study Population and Symptoms of COVID-19 at Baseline and at Follow-up (continued)

Characteristic	Patients, No. (%)
Myalgia	
Acute phase	45 (18.9)
At follow-up	14 (5.9)
Chest pain	
Acute phase	2 (0.8)
At follow-up	1 (0.4)
Sore throat	
Acute phase	1 (0.4)
At follow-up	0
Headache	
Acute phase	1 (0.4)
At follow-up	0

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19, coronavirus disease 2019; IBD, inflammatory bowel diseases; IQR, interquartile range; TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.



Bellan et al. *Jama Network Open*, 2021

Yong, *Infectious Diseases* 2021

Castanares-Zapatero et al., *Annals of Medicine* 2021

## Long COVID, o sindrome post-COVID

La sindrome post-COVID può interessare pazienti affetti da qualunque grado di severità del COVID-19, comprendendo anche pazienti negativi ai tamponi e dimessi al domicilio.

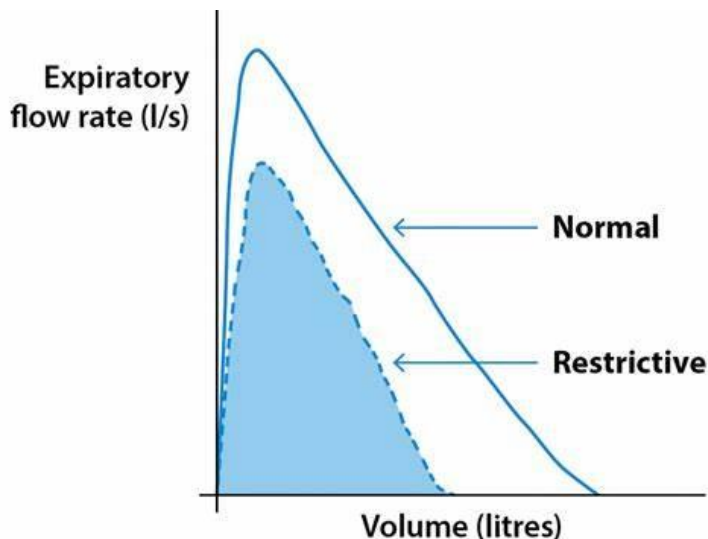
- Fino al 50% dei pazienti COVID-19 dimessi mostrano alterazioni radiologiche associate ad alterata funzionalità respiratoria e sintomatologia persistente (6 mesi)
- Alcuni pazienti con miglioramenti all'imaging sviluppano comunque la sindrome post-COVID.

Simili caratteristiche cliniche si osservano in altre patologie coronavirus-correlate (es. MERS, SARS, ...).

# Dispnea

Sintomo molto frequente. Alla base, alterazioni microvascolari e rimodellamento parenchimale.

- Ridotta funzionalità respiratoria ( $\downarrow$  CVF, FEV1, DLCO, alterazioni con pattern restrittivo)
- Indipendentemente dalla severità del quadro iniziale, evidenze TC di fibrosi polmonare anche a distanza di mesi
- Sono necessari ulteriori studi per comprendere le potenziali conseguenze a lungo termine



Cortés-Telles et al. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2021

Khazaal et al. *Molecules* 2022

Castanares-Zapatero et al., *Annals of Medicine* 2021

# Fatigue

Sintomo comune, a genesi multifattoriale:

- Disfunzione mitocondriale
- Fattori psicologici e ambientali
- Alterazioni metaboliche nel tessuto nervoso

Sebbene la sintomatologia soggettiva non correli con il grado di infiammazione, è possibile osservare alcuni marcatori persistentemente alterati nel long COVID, spia di severa infiammazione (es. iperreattività neutrofila, metalloproteasi 7, vie di riparazione epiteliolo-alveolari), correlabili al grado di alterazione della funzionalità respiratoria.

Cortés-Telles et al. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2021

Khazaal et al. *Molecules* 2022

Castanares-Zapatero et al., *Annals of Medicine* 2021

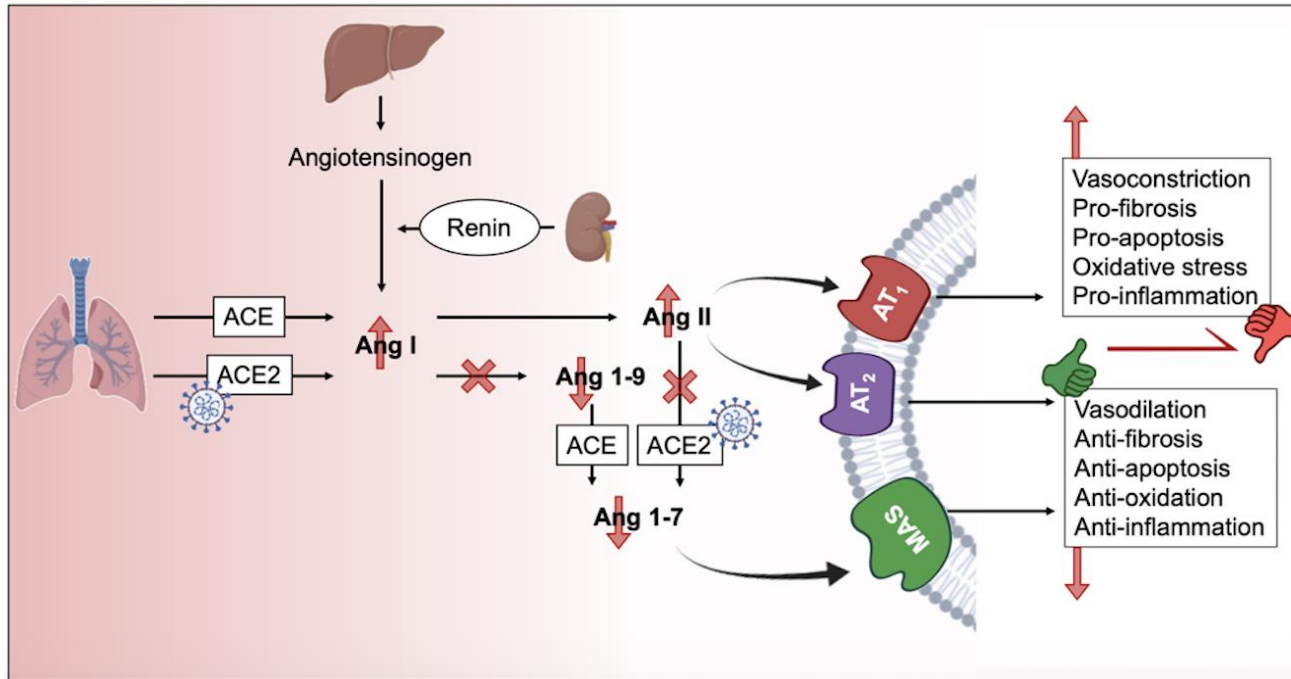
Mehandru et al. *Nat Immunol* 2022

**Table 1.** Pathophysiological mechanisms that may potentially be involved in long COVID symptoms.

System	Mechanisms
Neurological	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neuro-inflammation</b>: persistent inflammatory process secondary to viral invasion or following the acute illness phase, resulting in brain microglia activation</li> <li>• Activation of coagulation: microthrombosis impairing tissue vascularization and neurotransmission.</li> <li>• <b>Autoimmunity</b>: aberrant immune response following the acute illness phase or molecular mimicry between SARS-CoV-2 and body antigens</li> <li>• Metabolic brain disorders</li> <li>• Residual virus particles: contributing to a low-grade smoldering inflammatory response</li> <li>• Direct (stroke, Guillain Barré syndrome, myelitis) or indirect (hemodynamic and coagulation disorders, arrhythmia) nervous system damage during the acute phase</li> </ul>
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activation of nerves (peripheral trigeminal nerve, nerve roots)</li> <li>• <b>Neuro-inflammation</b></li> <li>• Psychological factors</li> <li>• Peripheral factors (musculoskeletal impairment)</li> <li>• Environmental factors (social isolation temperature, humidity)</li> <li>• Associated comorbidities</li> <li>• Lymphatic-lymphatic system congestion</li> <li>• Bioenergetic disorders in muscles due to mitochondria dysfunction</li> <li>• Olfactory dysfunction due to viral invasion of olfactory mucosa ( sustentacular cells)</li> </ul>
Smell and taste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endothelial dysfunction and subsequent coagulation activation</li> </ul>
Cardiovascular and coagulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Endothelial invasion (ACE2 receptor) and consecutive coagulation activation and platelet/leucocyte attraction</li> <li>– Direct viral-induced activations of platelets (ACE2 receptor)</li> <li>– Neutrophil extracellular traps (NETs): <b>inflammation</b> coagulation (Factor XII)</li> <li>– Direct complement activation (<b>inflammation</b>)</li> <li>– Pericytes invasion and endothelial cell injury (loss of endothelial homeostasis and integrity)</li> <li>– <b>Antiphospholipid antibodies</b></li> <li>• Cardiomyocyte impairments: viral invasion (through ACE2 receptor)</li> <li>• Damages of the autonomic nervous system: intrathoracic chemo- and mechanoreceptors involved in cardiovascular reflexes</li> </ul>
Respiratory system	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lung fibrosis</li> <li>• Pulmonary vasculature damages (including microvessels) potentially leading to pulmonary hypertension.</li> <li>• Damages in the autonomic nervous system (intrathoracic chemo and mechanoreceptors involved in the respiratory reflexes)</li> </ul>
Immune system	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronic dysregulated immune system activation: <b>low-grade inflammation</b> leading to multiple organ dysfunction.</li> <li>• Mast cell activation syndrome</li> <li>• Persistent smoldering infection</li> <li>• <b>Multi-system inflammatory syndrome</b> in children (MIS-C)</li> <li>• Disruption of myocytes and fibroblast activation ( )</li> <li>• Alteration of microcirculation in bones (hypercoagulability, leukocyte aggregation, and vessel inflammation)</li> <li>• <b>Autoimmunity</b> and NETs activation in joints</li> <li>• Post-infection gastro-intestinal dysfunction</li> </ul>
Musculoskeletal system	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microbiota alterations</li> <li>• Hepato-biliary damage</li> <li>• Autonomic nerve system disorder (gut motility disorders)</li> </ul>
Gastro-intestinal and hepato-biliary system	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severity of critical illness</li> <li>• Renal cell viral invasion</li> <li>• Microangiopathy</li> <li>• Renin-angiotensin-aldosterone pathway disorders</li> <li>• Glomerulopathy</li> </ul>
Renal system	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direct damage on the thyroid gland, subacute thyroiditis, low-T3 syndrome</li> <li>• Viral invasion of pancreatic <math>\beta</math> cells</li> <li>• Genetical predisposition host factors</li> <li>• Uncontrolled T-cell <b>immune response</b> (triggered by SARS-CoV-2)</li> <li>• Complement activation</li> <li>• Molecular mimicry between antigens</li> </ul>
Endocrine system	
Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)	

Molti autori chiamano in causa la persistenza di **infiammazione** di basso grado o l'innescò di **risposte autoimmunitarie** nella **sindrome post-COVID**

## Il ruolo dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (I)



SARSCoV2 altera l'omeostasi fisiologica, interagendo tramite la **proteina spike** con i **recettori ACE2**, mediatori fisiologici della degradazione dell'angiotensina II (AT-II). Il legame con il virione inibisce questo processo, favorendo la produzione di AT-II, che lega il recettore AT1R, il quale attiva numerose **vie metaboliche pro-infiammatorie**, responsabili di vasocostrizione, stress ossidativo, ipertensione, fibrosi.



## Il ruolo dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (II)

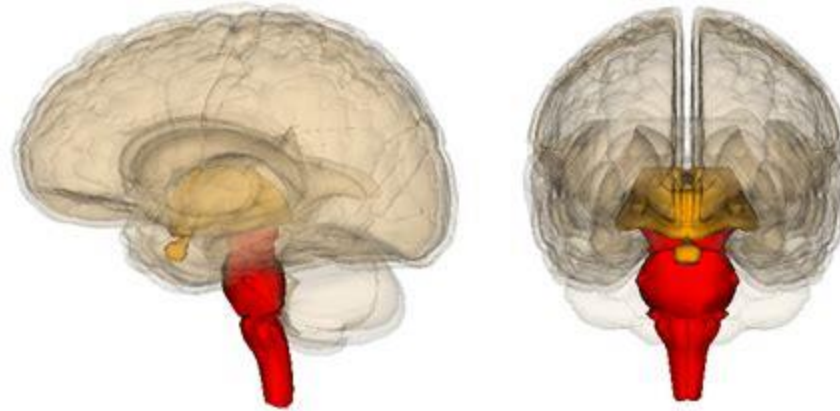
L'attivazione di AT1R scatena **tempeste citochiniche** responsabili dei danni a livello cellulare.

- Aumento di produzione di citochine proinfiammatorie (es. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, interferone  $\gamma$ ).

L'innescò di una risposta infiammatoria sistemica contribuisce a quadri di COVID-19 più severi, con lo sviluppo di **danni d'organo** (ARDS, fibrosi polmonare, rimodellamento e infiammazione del miocardio, ecc.).



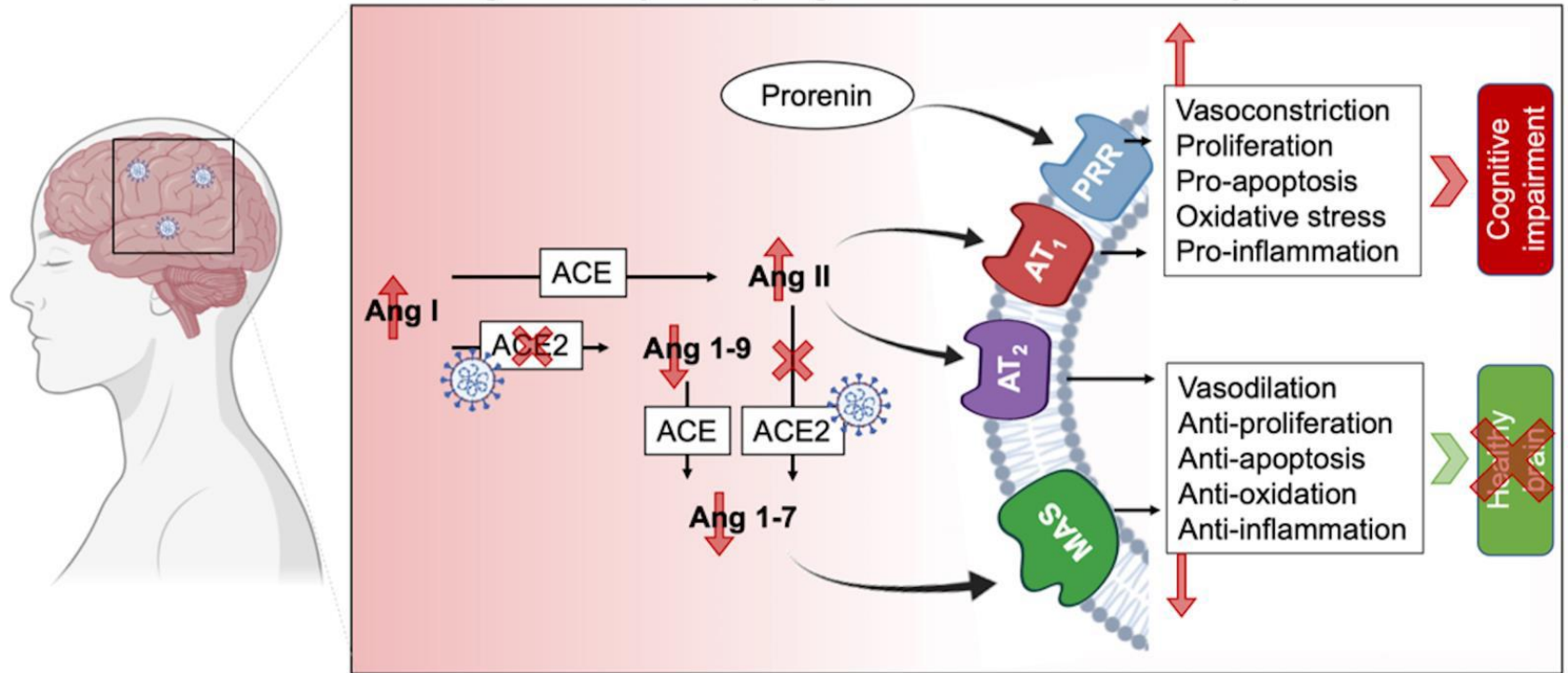
# Fisiopatologia dei sintomi neurologici (I)



- Il **tronco encefalico** esprime elevate concentrazioni di **recettori ACE2**.
- Dati autoptici dimostrano elementi di attivazione della risposta immune e alterazioni vascolari a livello troncoencefalico delle vittime di COVID-19. Il processo neuroinfiammatorio potrebbe contribuire alla patogenesi dei sintomi neurologici della sindrome post-COVID.

## Fisiopatologia dei sintomi neurologici (II)

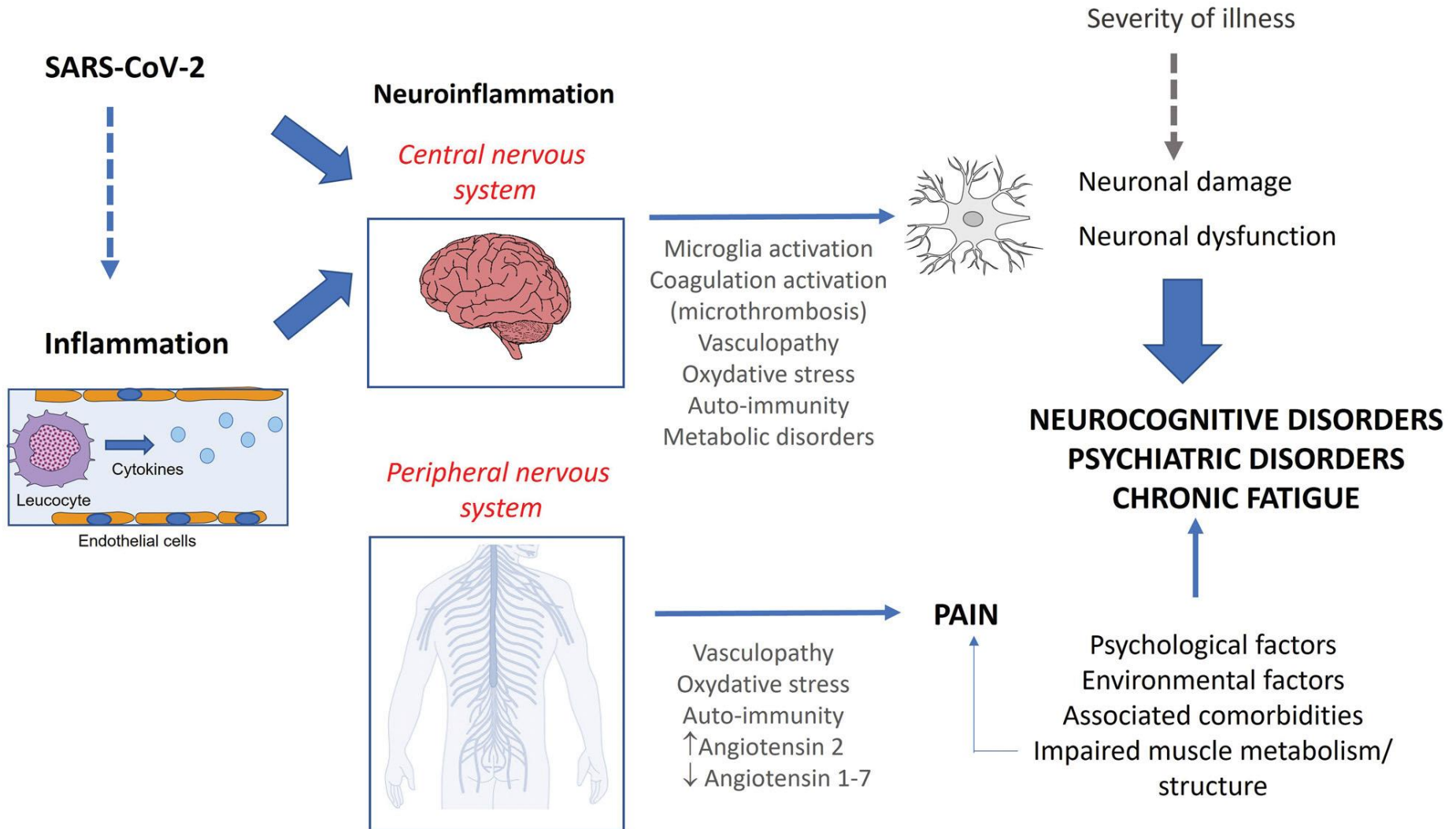
Renin-angiotensin system dysregulation in the brain caused by SARS-CoV-2 infection



Sfruttando l'asse RAA, il virus si lega a recettori AT espletando un **effetto pro-infiammatorio** che, combinato al **neurotropismo** del virus, contribuisce a spiegare la fisiopatologia dei danni e dei sintomi neurologici nella sindrome post-COVID.

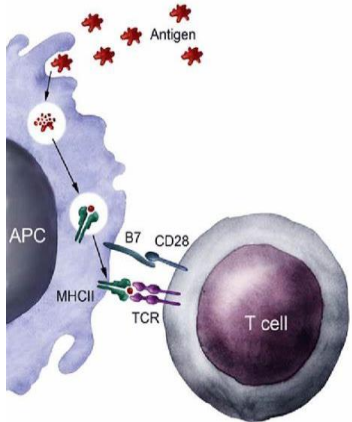
## Fisiopatologia dei sintomi neurologici (III)

- Il delirio sembrerebbe essere un elemento predittivo dello sviluppo di disturbi cognitivi a lungo termine. Alla base sembrerebbe esserci una disregolazione nervosa autonoma.
- Spiccato neurotropismo del virus. Alcuni autori correlano l'invasione di tessuti neuroepiteliali e l'attivazione di processi infiammatori locali con sintomi come l'anosmia e la disgeusia.
- La scarsa capacità rigenerativa dei neuroni contribuisce a spiegare la lunga durata dei sintomi neurologici. Alcune complicanze acute del COVID contribuirebbero (stroke, encefaliti, Guillain Barré).
- Sintomi come la cefalea sono stati messi in relazione con un'infiammazione del trigemino.



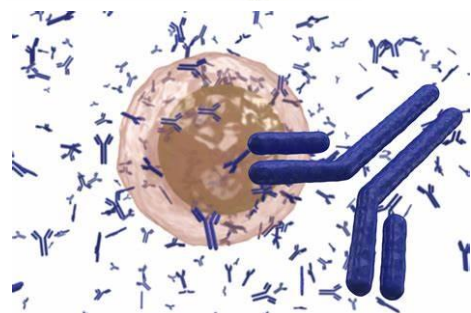
## COVID-19 e sistema immunitario (I)

- Casi di positività alla RT-PCR fino a tre mesi. La persistenza del genoma del virus è stata osservata nel **tratto gastro-enterico** di pazienti asintomatici a 4 mesi dall'insorgenza del quadro e potrebbe essere correlata all'attivazione di risposte immunitarie.

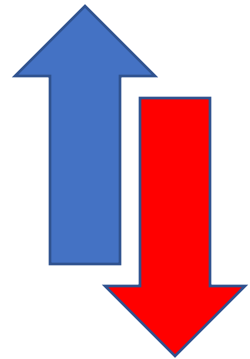


La presenza di virus potrebbe innescare **reazioni autoimmunitarie**:

- Risposte veicolate dalla presentazione di antigeni a linfociti T auto-reattivi
- Neutrofilia e sviluppo di autoanticorpi anti-fosfolipidi



**Linfopenia e neutrofilia** sono considerati fattori di rischio indipendenti di severità e mortalità, con un ruolo potenziale nell'innescare di processi infiammatori cronici.

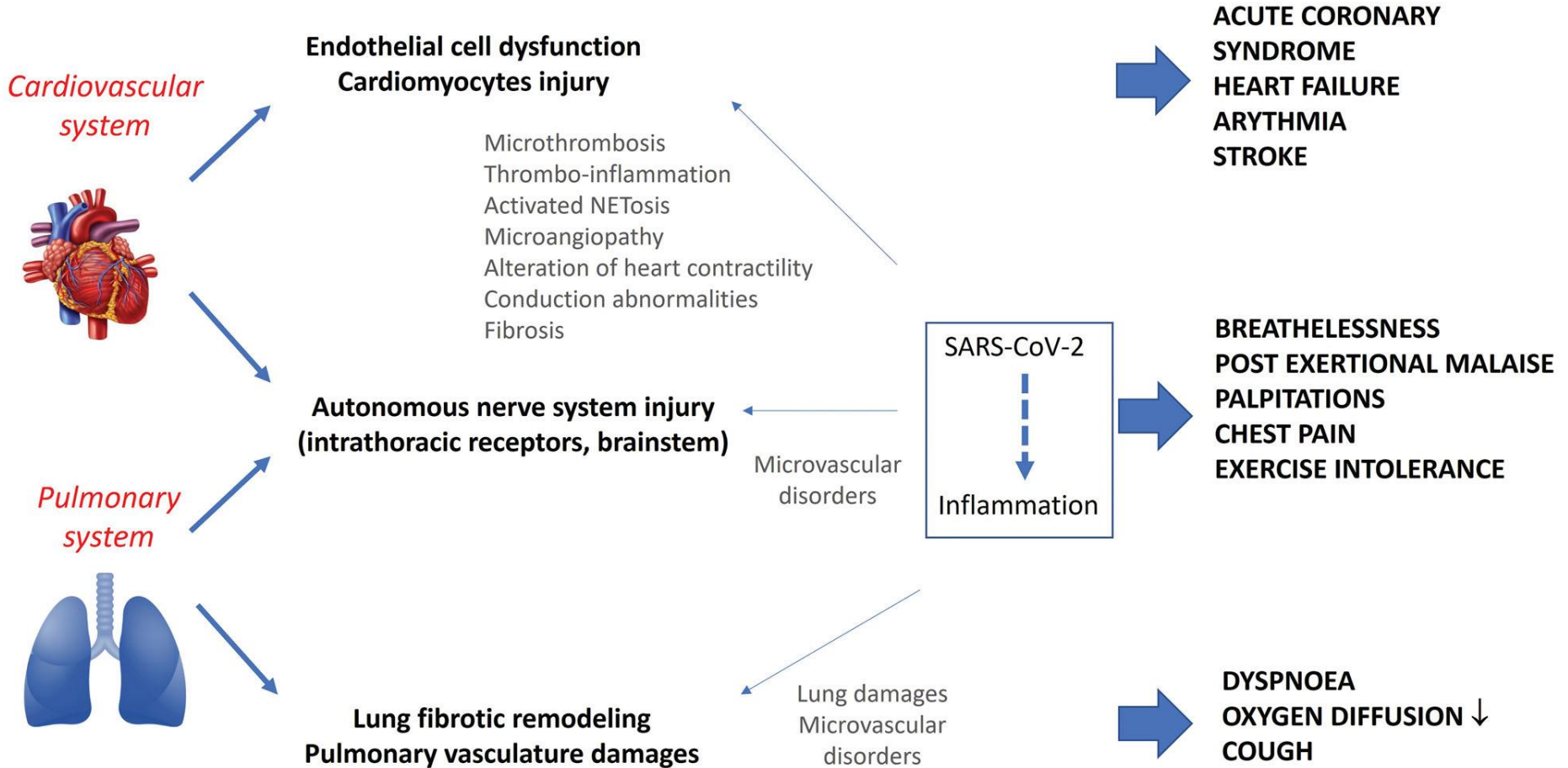


## COVID-19 e sistema immunitario (II)

L'attivazione dei **mastociti** potrebbe essere un ulteriore tassello alla base dell'iperattivazione del sistema immunitario tipica delle fasi acute e del long COVID. Alcune ipotesi:

- Le tempeste citochiniche indurrebbero modificazioni epigenetiche e una maggior fragilità del genoma che porterebbe a più frequenti mutazioni genomiche a carico dei progenitori dei mastociti.
- Iperattivazione dei mastociti e della microglia indotte dalle citochine e dall'alterazione dell'asse RAA.
- Autoanticorpi interagirebbero con recettori di superficie delle immunoglobuline espressi dai mastociti
- Iperespressione mastocitaria di TLR, indotta direttamente dal virus.

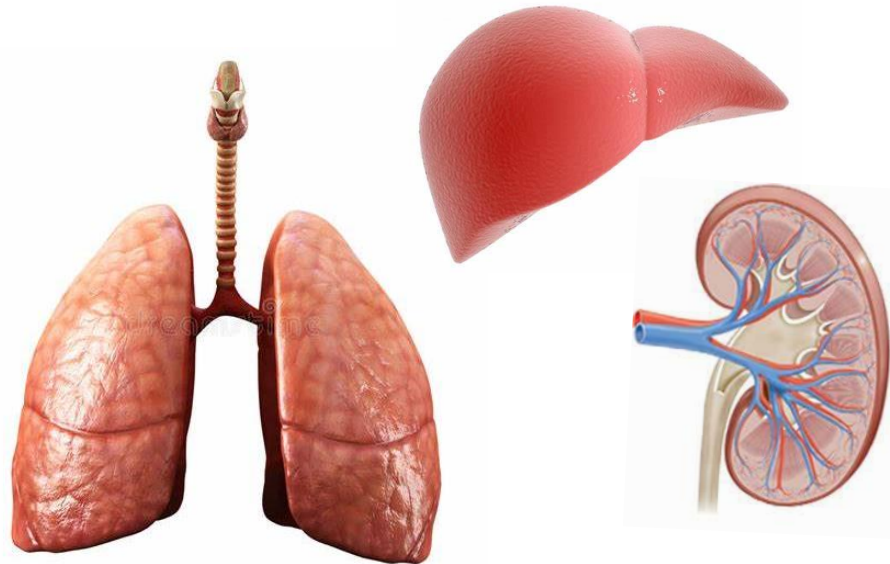
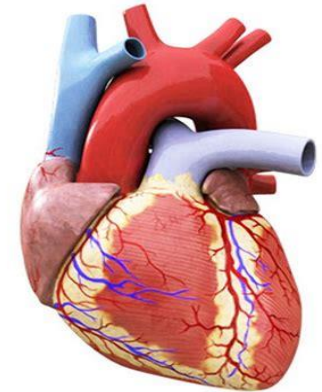






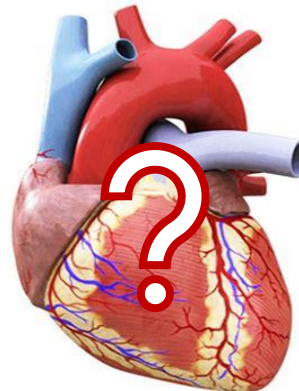
## COVID-19 e danno d'organo

- Segni di infiammazione del miocardio possono persistere fino a 3 mesi dalla dimissione. Cardiopalmo, precordialgia e tachicardia sono reperti comuni anche a distanza di 6 mesi.
- Si possono osservare alterazioni della funzionalità respiratoria, epatica e/o renale anche a distanza di 4 mesi.



## COVID-19 ed eventi cardiovascolari

- Alcuni studi descrivono una maggior incidenza di eventi cardiovascolari a distanza di un mese dalla diagnosi di COVID-19.
- La fisiopatologia alla base di queste osservazioni sottenderebbe un rimodellamento del miocardio con tendenza allo sviluppo di fibrosi, favorito dall'alterazione dell'omeostasi in senso pro-infiammatorio.
- Lo stato pro-trombotico indotto dall'infezione contribuisce alla patogenesi del danno cardiovascolare.
- Sono necessari ulteriori studi per chiarire gli esatti meccanismi.



## COVID-19 e comorbidità

- Si è osservata un'aumentata incidenza di **diabete mellito**, con incremento di **complicanze** e **mortalità**, in concomitanza con la pandemia: anche le insule pancreatiche esprimono ACE2.
- Fino al 33% dei pazienti critici sottoposti a ventilazione meccanica per COVID-19 possono sviluppare **danno renale acuto**, dovuto alla disregolazione dell'asse RAA e allo stato pro-trombotico.

## Riabilitazione e long-COVID

- Esercizio aerobico leggero, con intensità crescente fino al miglioramento della sintomatologia ascrivibile a fatigue e dispnea
- Training respiratorio
- Stretching
- Supporto psicologico
- Interventi in equipe multidisciplinare

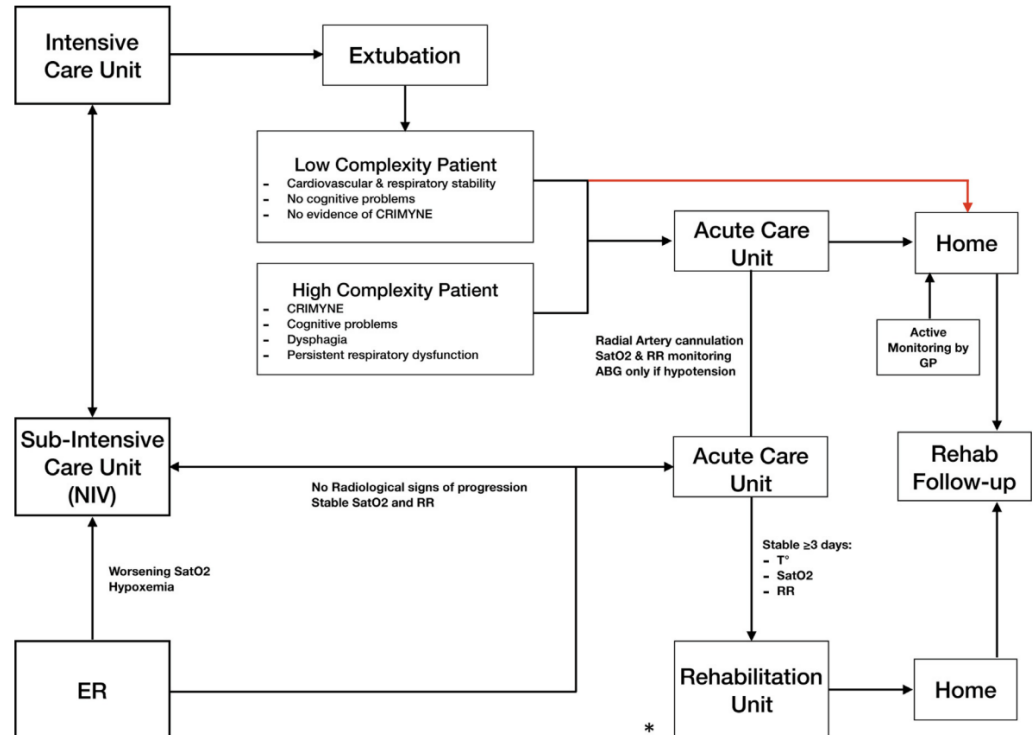




## SPECIAL ARTICLE

# COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective

Stefano CARDA <sup>1 \*</sup>, Marco INVERNIZZI <sup>2</sup>, Ganesh BAVIKATTE <sup>3</sup>,  
Djamel BENSMAÏL <sup>4</sup>, Francesca BIANCHI <sup>5</sup>, Thierry DELTOMBE <sup>6</sup>,  
Nathalie DRAULANS <sup>7</sup>, Alberto ESQUENAZI <sup>8</sup>, Gerard E. FRANCISCO <sup>9</sup>, Raphaël GROSS <sup>10</sup>,  
Luis J. JACINTO <sup>11</sup>, Susana MORALEDA PÉREZ <sup>12</sup>, Michael W. O'DELL <sup>13</sup>, Rajiv REEBYE <sup>14</sup>,  
Monica VERDUZCO-GUTIERREZ <sup>15</sup>, Jörg WISSEL <sup>16</sup>, Franco MOLteni <sup>17</sup>



**Fig. 1.** Flow of COVID-19 patients to rehabilitation. ER: emergency room; NIV: non-invasive ventilation; SatO<sub>2</sub>: arterial oxygen saturation; RR: respiratory rate; ABG: arterial blood gas; GP: general practitioner; Red line: in case of congestion of acute care unit services.

# Take Home Messages

- Long covid sequela comune e altamente disabilitante dell'infezione da SARSCoV2
- Sintomi persistenti: dispnea, fatigue e deficit neurocognitivi
- Alterazione asse RAA, Neurotropismo, Stimolo pro-infiammatorio  
→ autoimmunità
- Danni d'organo: Cuore, Polmoni, Reni, NIDDM
- Ruolo chiave della Riabilitazione





## Bibliografia

- Castanares-Zapatero D et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1473-1487. doi: 10.1080/07853890.2022.2076901
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
- Silva Andrade B et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021 Apr 18;13(4):700. doi: 10.3390/v13040700.
- Khazaal S et al. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022 May 2;27(9):2903. doi: 10.3390/molecules27092903.
- Mehandru S et al. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022 Feb;23(2):194-202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y.
- Cortés-Telles A et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021 Jun;288:103644. doi: 10.1016/j.resp.2021.103644.
- Bellan M et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2036142. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.