

MEDICINA DI GENERE

## Long COVID syndrome: una questione di genere

Gruppo Medicina di Genere\*

Corresponding author: [angela.napoli@uniroma1.it](mailto:angela.napoli@uniroma1.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Napoli A. Long COVID syndrome: una questione di genere. JAMD 25:259–260, 2022.

**DOI** 10.36171/jamd22.25.4.9

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** November, 2022

**Accepted** November, 2022

**Published** February, 2023

**Copyright** © 2022 A. Napoli et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

**Funding** The Author received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Author declares no competing interests.

Dopo la fase acuta dell'infezione da SARS-CoV2, una proporzione non irrilevante di persone continua a presentare disturbi di natura fisica, cognitiva e psicologica per un periodo di tempo anche protratto per alcuni mesi. Questo tipo di condizione viene descritta da alcuni come «il prossimo disastro di salute pubblica in progressione, che richiede ricerca e nuove conoscenze per indirizzare lo sviluppo di adeguate risposte sanitarie»<sup>(1)</sup>. Gli studi finora pubblicati sono eterogenei e differiscono per definizione della sindrome, attribuzione dei sintomi e periodi temporali considerati. Inoltre, poiché la sintomatologia può colpire le persone infettate da COVID-19 indipendentemente dalle manifestazioni cliniche, dall'asintomatico al gravemente compromesso, le casistiche possono risultare inficciate e comunque sottostimate.

Nell'ottobre 2021, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito ufficialmente questa condizione come “post Covid-19 condition”<sup>(2)</sup> e la descrive come una situazione che “si verifica in individui con una storia di infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, di solito 3 mesi dall'insorgenza di COVID-19 con sintomi che durano da almeno 2 mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa”<sup>(3)</sup>. Tale condizione, con la diagnosi di “post-COVID condition”, è stata classificata nella rev.10 dell'ICD con il codice U09.9.<sup>(4)</sup>

Tra le recenti pubblicazioni, abbiamo voluto evidenziare un importante studio multicentrico pubblicato su JAMA, (“Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. Vos T. For the Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. JAMA. doi:10.1001/jama.2022.18931. Published online October 10, 2022”<sup>(5)</sup>), per il grande numero di dati, raccolti anche in alcuni centri italiani, e per il fatto che i risultati sono stati analizzati anche in ottica di genere.<sup>(5)</sup> Obiettivo dello studio è fare luce sull'entità del problema long COVID presentando stime modellate della percentuale di individui che hanno presentato almeno uno su tre cluster di sintomi relativi al long COVID auto-riferiti, ovvero stanchezza persistente con dolore fisico o sbalzi d'umore, problemi cognitivi, o problemi respiratori, tre mesi dopo un'infezione sintomatica da SARS-CoV-2.

\* Laura Tonutti, Elisabetta Brun, Anna Bogazzi, Annalisa Giancaterini, Annalisa Giandalia, Chiara Giuliani, Maria Rosaria Cristofaro, Patrizia Ruggeri, Angela Napoli.

I dati dello studio derivano da tre fonti principali: studi pubblicati (44 studi con dati di 10.501 individui ricoverati in ospedale e 42.891 non ricoverati), 10 studi di coorte collaborativi (10.526 individui ricoverati e 1.906 non ricoverati) e due database di cartelle cliniche elettroniche statunitensi (250.928 persone ricoverate e 846.046 non ricoverate). In totale sono state analizzate le informazioni di 1,2 milioni di individui da 22 paesi diversi con storia di infezione sintomatica da SARS-CoV-2. E sintomi di long COVID nel 2020-2021.

Nelle stime modellate, il 6,2% degli individui che avevano avuto un'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 hanno manifestato almeno uno dei tre cluster di sintomi di long COVID. In particolare, il 3,2% presentava affaticamento persistente con dolore fisico o sbalzi d'umore, il 3,7% problemi respiratorie e il 2,2% problemi cognitivi dopo l'aggiustamento per lo stato di salute prima del COVID-19. Ciascuno di essi, insieme agli altri due cluster di sintomi, è presente rispettivamente in circa il 51,0%, il 60,4% e il 35,4%, dei casi di long COVID. In circa il 38,4% dei casi 2 o 3 dei sintomi erano contemporaneamente presenti.

La durata media dei sintomi di long COVID è stata di nove mesi tra gli individui ricoverati e di quattro mesi nei non ricoverati. Tra i soggetti con sintomi di long COVID tre mesi dopo l'infezione sintomatica da SARS-CoV-2, circa il 15,1% ha continuato a manifestare sintomi a 12 mesi.

In generale, il 63,2% degli individui con sintomi di long COVID erano donne. I cluster di sintomi di long COVID erano più comuni nelle donne di età pari o superiore a 20 anni rispetto agli uomini della stessa età. In particolare il rischio stimato di soffrire di long COVID a tre mesi era minore negli individui di età inferiore a 20 anni (2,7%) nei confronti delle persone di età superiore ai 20 anni, il cui rischio stimato era del 4,8% nei maschi e ancora più elevato, del 9,9%, nelle donne.

Questi dati evidenziano che anche nelle manifestazioni a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV 2, come nella fase acuta, l'infezione mostra ricadute diverse nei due sessi, clinicamente più severa nel sesso maschile in acuto, maggiormente persistente nella post-acuzie nel sesso femminile. Questo sottende anche dei meccanismi fisiopatologici diversi nei due momenti, la fase acuta e quella della cronicizzazione.

In generale, le donne rispondono alla infezione virale con una maggior risposta anticorpale e con una manifestazione clinica meno severa, ma hanno più

frequenti reazioni avverse ai vaccini ed ai farmaci antivirali<sup>(6)</sup>. L'ipotesi che i geni legati al cromosoma X possano influenzare la suscettibilità alle infezioni virali così come alla patologie autoimmuni sembra supportare l'idea che un processo autoimmune sia coinvolto nello sviluppo della condizione da long COVID<sup>(6)</sup>. Infatti, tra i principali meccanismi fisiopatologici del long COVID, vengono attualmente ipotizzati un prolungato stato di infezione di basso-grado con risposta iperimmune, oltre ad alterazioni vascolari e coagulative, disfunzioni endocrine e del sistema autonomo, una alterata regolazione del sistema enzimatico di conversione dell'angiotensina.<sup>(7)</sup> La particolare strutturazione di questo studio ha permesso di correggere alcuni dei bias presenti in altri lavori e la attenzione al genere ha indotto ad alcune riflessioni sulle caratteristiche genetiche e fenotipiche degli individui potenzialmente a maggior rischio di evoluzione verso una cronicizzazione della patologia.

Quantificare e fenotipizzare correttamente le persone con long COVID potrebbe essere di supporto ai sistemi sanitari per ottimizzare gli accessi alle cure ed alla riabilitazione, consentendo un efficace e tempestivo recupero fisico, mentale e psicologico di ogni paziente.

## Bibliografia

1. Phillips S, Williams MA. Confronting our next national health disaster—long-haul COVID. *N Engl J Med* 385:577-79, 2021.
2. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 22:e102-7, 2022.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>.
4. World Health Organization. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision. Geneva; World Health Organization, 2004.
5. Vos T. For the Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2022.18931.
6. Klein SL. Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and treatments for viral diseases. *Bioessays* 34(12):1050-1059. doi:10.1002/bies.201200099, 2012.
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, Mc Groder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27 (4):601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z, 2021.