

24 Maggio

## Day after "Covid-19 grave": un'eredità inaspettata di complicazioni neurologiche e lungo termine (Parte prima)

*Non c'è bisogno di essere morto per lasciare un'eredità.*

Onyi Anyado

La *malattia vascolare cerebrale* sta emergendo come una delle principali complicanze del COVID-19 grave. È probabile che ciò causi danni cerebrali duraturi e possa aumentare il *rischio di ictus e deterioramento cognitivo vascolare*. Demenza e COVID-19 condividono molte comorbidità e fattori di rischio, inclusi età, sesso, ipertensione, diabete, obesità e possesso di *APOE ε4*, la maggior parte dei quali sono associati a *RAS iperattivo*, disfunzione cerebrovascolare e neuroinfiammazione. Queste comorbidità condivise e meccanismi simili possono forse spiegare l'alta incidenza e l'aumento dei tassi di mortalità registrato tra le persone con demenza (Hwang JM 2020).

Ritengo che ci sia un urgente bisogno di una attività di ricerca finalizzata a comprendere meglio *la patogenesi* dei disturbi neurologici in COVID-19, alcuni dei quali sono stati probabilmente *nascosti* e la cui *prevalenza* può essere notevolmente sottostimata. Questa comprensione è essenziale per stabilire le conseguenze a lungo termine della malattia (incluso il potenziale aumento del rischio di demenza in alcuni casi) e per identificare i mezzi per prevenire o migliorare il danno cerebrale.

COVID-19 è principalmente una malattia respiratoria, ma *fino a due terzi* dei pazienti ospedalizzati mostra segni di danno al sistema nervoso centrale (SNC), prevalentemente ischemico, in alcuni casi emorragico e occasionalmente encefalitico. Non è chiaro quanto del danno ischemico sia mediato da effetti diretti o infiammatori del virus sul sistema vascolare del SNC e quanto sia secondario alla malattia cardiorespiratoria extracranica.

Dati limitati disponibili suggeriscono che SARS-CoV-2 possa entrare nel sistema nervoso centrale attraverso la mucosa nasale e le fibre olfattive, o per diffusione ematogena, ed è pertanto in grado di infettare *cellule endoteliali, periciti e probabilmente neuroni*, causando disfunzione delle cellule endoteliali, perdite vascolari e attivazione immunitaria, a volte portando a ad una coagulazione intravascolare disseminata. Resta da confermare se le cellule endoteliali e i periciti nel sistema vascolare cerebrale siano ugualmente mirati.

È probabile che COVID-19 abbiano un impatto sulla cognizione. La sostanza bianca cerebrale è particolarmente vulnerabile al danno ischemico in COVID-19 ed è anche di fondamentale importanza per la funzione cognitiva.

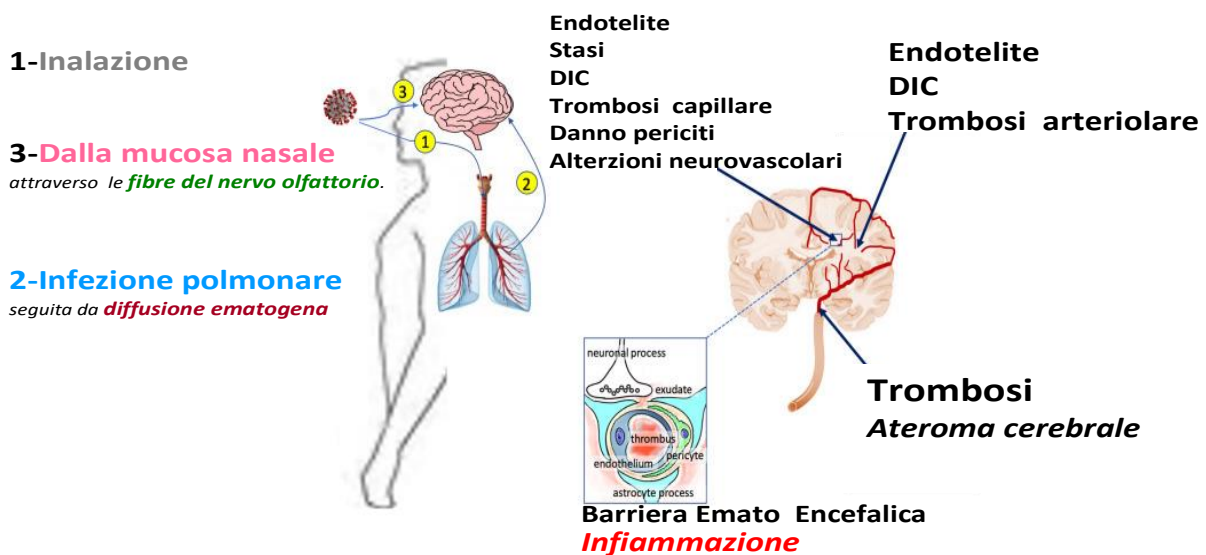
Vi sono prove sempre più numerose che l'ipoperfusione cerebrale accelera l'accumulo di **amiloide-β (Aβ)** ed è collegata alla patologia **tau e TDP-43** e, inducendo la fosforilazione **dell'α-sinucleina a serina-129**, l'ischemia può anche aumentare il rischio di sviluppo di corpi di Lewy .

Le attuali terapie per COVID-19 sono comprensibilmente focalizzate sul supporto della funzione respiratoria, sulla prevenzione della trombosi e sulla riduzione dell'attivazione immunitaria. Poiché l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) -2 è un recettore per SARS-CoV-2, e si prevede che gli ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina aumentino l'espressione di ACE-2, inizialmente si temeva che il loro uso potesse esacerbare COVID-19. Recenti meta-analisi hanno invece suggerito che questi farmaci sono protettivi. Ciò è forse dovuto al fatto che l'ingresso di SARS-CoV-2 può esaurire l'ACE-2, spostando l'equilibrio verso l'attivazione RAS classica mediata dall'angiotensina II-ACE-1: esacerbando l'ipoperfusione e promuovendo

l'infiammazione. Potrebbe essere rilevante esacerbare l'ipoperfusione e promuovere l'infiammazione. E' interessante ricordare che gli *APOE ε4*, che sembrano essere a maggior rischio di COVID-19, hanno anche un'attività ACE-2 più bassa. **È probabile che COVID-19 lasci un'eredità inaspettata di complicazioni neurologiche a lungo termine in un numero significativo di sopravvissuti.** Il follow-up cognitivo dei pazienti COVID-19 è importante, specialmente nei pazienti che sviluppano *complicazioni cerebrovascolari e neurologiche* durante la malattia acuta.

Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC), inclusa l'encefalopatia aspecifica (mal di testa, confusione e disorientamento) è stato documentato per la prima volta in 53/214 (25%) pazienti ospedalizzati a Wuhan, Cina (Mao L 2020). Studi più recenti in Europa hanno riportato tassi più elevati di coinvolgimento del SNC: il 69% di 58 pazienti ospedalizzati in uno studio francese (Helms J 2020). Il 31% di 125 casi con stato mentale alterato, comprese psicosi e cambiamenti neurocognitivi, in un recente sondaggio nel Regno Unito (Varatharaj A, 2020). Un recente rapporto ha descritto una "sindrome disesecutiva consistente in disattenzione, disorientamento o movimenti scarsamente organizzati in risposta al comando" nel 33% dei 43 pazienti dimessi dall'ospedale (Helms J 2020).

## Meccanismi di danno cerebrovascolare in COVID-19



### Riferimenti

- Hwang JM et al. Neurological diseases as mortality predictive factors for patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Neurol Sci.* 2020 Sep;41(9):2317-2324.
- Mao L et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690.
- Helms J et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2268-2270.
- Varatharaj A et al. CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct;7(10):875-882.
- Helms J, et al. Caratteristiche neurologiche nell'infezione grave da SARS-CoV-2. *N Engl J ed.* 2020; **382** (23): 2268-2270.