

22.Gennaio

## Conseguenze da Covid-19 sul sistema nervoso

*Tutto passa,  
solo le conseguenze sono permanenti.*  
Aleksandar Baljack

### Premessa

Sebbene la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sia riconducibile ad un patogeno respiratorio, una miriade di *complicanze neurologiche*, tra cui *confusione, ictus e disturbi neuro muscolari*, si manifestano durante il COVID-19 acuto.

Inoltre, condizioni come *ridotta concentrazione, mal di testa, disturbi sensoriali, depressione e persino psicosi* possono persistere per mesi dopo l'infezione, come parte di una costellazione di sintomi definita "Long Covid".

Anche i giovani, con malattia iniziale lieve, possono sviluppare **sindromi neuro psichiatriche** acute da COVID-19 e "Long Covid". I *meccanismi fisiopatologici* non sono ben compresi, sebbene l'evidenza implichi principalmente la *disfunzione immunitaria*, inclusa la neuro infiammazione aspecifica e la *disregolazione autoimmune antineurale*.

Non è chiaro se conseguenze neurologiche impreviste possano svilupparsi anni dopo l'infezione iniziale.

Con milioni di persone colpite, le complicazioni del sistema nervoso rappresentano una sfida alla salute pubblica per la riabilitazione e il recupero e per le interruzioni della forza lavoro dovute alla perdita della capacità funzionale. Pertanto è urgente **comprendere la fisiopatologia** di questi disturbi e sviluppare terapie in grado di modificare questa complessa sintomatologia

**Le prime segnalazioni di sindromi neurologiche** che accompagnano COVID-19 hanno descritto cambiamenti nel *livello di coscienza o disfunzioni cognitive, debolezza e mal di testa* nei pazienti ospedalizzati che, tuttavia, potrebbero essere attribuibili a qualsiasi grave malattia acuta che comporta disturbi respiratori e metabolici.

Successivamente, segnalazioni sempre meno sporadiche, di *ictus e infiammazione acuta o demielinizzazione del sistema nervoso centrale o periferico* hanno evidenziato un coinvolgimento specifico del tessuto cerebrovascolare e neurale. Con l'aumento del numero di casi a livello globale, è stato riconosciuto che SARS-CoV-2 non solo induce sintomi respiratori, ma può anche influenzare più sistemi di organi, *inclusi i reni, il tratto gastrointestinale, il cuore e il cervello*.

Le sindromi *cliniche neurologiche e psichiatriche* nei pazienti con COVID-19 acuto sono state delineate con molto accuratezza da studi di sorveglianza su pazienti ospedalizzati.

Uno studio condotto nel **Regno Unito** dal **CoroNerve Study Group** su pazienti ospedalizzati ha identificato le condizioni neurologiche più comuni come **anosmia, ictus, delirio, infiammazione cerebrale, encefalopatia, sindromi psichiatriche primarie e sindromi dei nervi periferici** (Varatharaj A 2020)

I differenti tempi di insorgenza suggeriscono che queste condizioni possano avere *diversi meccanismi fisiopatologici*. Ad esempio, le complicanze cerebrovascolari si verificano contemporaneamente o a volte addirittura precedono l'insorgenza dei sintomi respiratori, mentre le condizioni infiammatorie centrali e dei nervi periferici si manifestano in media 2 settimane dopo: il team di **Amy Ross Russel** del **NIHR Clinical Research Facility di Southampton** SO16 6YD, UK. Ritene che queste manifestazioni possono derivare da **processi peri o postinfettivi** (Ross Russel AI 2021)

Nonostante le prime ipotesi che SARS-CoV-2 possa entrare nel sistema nervoso centrale (SNC) attraverso la migrazione attraverso la *cavità nasale* e la *via olfattiva* o attraverso la *barriera emato-encefalica*, l'analisi del **liquido cerebrospinale (CSF)** da pazienti vivi con manifestazioni neuropsichiatriche ha quasi uniformemente fallito nel rilevare la presenza del RNA virale mediante PCR.

Lo studio anatomopatologico di **Jakob Matschke** del *Institute of Neuropathology, University Medical Center, Hamburg-Eppendorf*, sul tessuto cerebrale di pazienti deceduti con COVID-19 acuto rivelano solo un minimo rilevamento limitato dell'acido nucleico SARS-CoV-2 o della proteina virale nel cervello (Matschke J 2020); risultato coerente con quanto verificato da **Myoung Lee** del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda*, nel liquido cerebrospinale di pazienti vivi (Lee MH 2021) (Vedi casistica di **Geidy Serrano** del Banner Sun Health Research Institute in Badeker del 13 gennaio 2022)

### **L'esame diretto del tessuto cerebrale dell'autopsia impone delle premesse**

Coloro che sono morti con **COVID-19 acuto** presentavano una malattia grave che potrebbe non essere rappresentativa della maggior parte delle persone infettate da SARS-CoV-2. Molti pazienti Presentavano *disordini sistemici o metabolici* prima della morte che possono aver contribuito alla patologia in modo non specifico. Tuttavia, quando rilevate, le poche cellule infette nel cervello umano mancavano di cluster circostanti di cellule infiammatorie, suggerendo che la presenza di SARS-CoV-2 nel SNC non è assimilabile ad una encefalite virale "classica".

### **L'esame di campioni di liquido cerebrospinale di pazienti vivi**

Il team di **Eric Song** del *Department of Immunobiology, di Yale* ha dimostrato la presenza di *neuroinfiammazione* e risposte *neuroimmuni aberranti* durante COVID-19 acuto. Il liquido cerebrospinale mostra nelle cellule dendritiche una sovra regolazione nell'espressione dei **geni regolati dall'interferone**, insieme alle cellule **T attivate** e ai **natural killer (NK)**. Questo è accompagnato da un aumento di **interleuchina-1 (IL-1)** e **IL-12**, che non si registra nel plasma sanguigno (Song E 2021)

**Christiana Franke** del *Department of Neurology and Experimental Neurology, Berlin*, ha dimostrato che l'espansione clonale specifica del liquido cerebrospinale delle **cellule T** e degli anticorpi che riconoscono gli epitopi della proteina spike SARS-CoV-2 e che reagiscono in modo incrociato con gli antigeni neurali, suggeriscono una efficiente compartimentazione della risposta immunitaria (Franke C 2021) sebbene la possibilità di un'infezione persistente con replicazione virale limitata non possa essere del tutto esclusa.

**Micael Heming** del *Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University Hospital Münster*, ha dimostrato durante la **fase acuta** dell'infezione la presenza nel liquido cerebrospinale di marcatori **dell'attivazione dei monociti** e del danno neuronale, mentre nella successiva **fase subacuta**, i pazienti con manifestazioni gravi mostrano una **ridotta risposta all'interferone** e marcatori di esaurimento dei linfociti T nel liquido cerebrospinale (Heming M 2020) Studi autoptici su pazienti con COVID-19 acuto presentano infiltrazione di macrofagi, linfociti **T CD8 +** nelle regioni perivascolari e attivazione microgliale diffusa in tutto il cervello

**John Fullard** del *Pamela Sklar Division of Psychiatric Genomics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai*) attraverso l'analisi unicellulare del tessuto cerebrale ha anche confermato l'infiltrazione di linfociti **T CD8 +** e l'attivazione della microglia senza evidenza di rilevamento dell'RNA SARS-CoV-2 nelle cellule del parenchima cerebrale (Fullard JF 2021)

Le risposte immunitarie robuste, generalizzate e specifiche per SARS-CoV-2 osservate nel SNC sono “sconcertanti” in assenza di virus facilmente rilevabili e possono suggerire un'infezione transitoria del cervello molto precocemente nell'infezione o basse concentrazioni di antigene virale nel SNC. L'attivazione sistemica delle cellule immunitarie può inoltre portare a un'espressione sovra regolata di marcatori di superficie cellulare che facilitano il traffico amplificato nel sistema nervoso, anche in assenza di antigeni del SNC mirati

### **La disfunzione vascolare diffusa contribuisce alle complicanze del sistema nervoso del COVID-19?**

Il COVID-19 acuto è associato a un aumentato rischio di **ictus** rispetto a malattie influenzali di gravità simile, anche dopo aver corretto i fattori di rischio di ictus. Eventi cerebrovascolari conclamati durante COVID-19 acuto si verificano spesso in soggetti con vulnerabilità alle malattie vascolari (come l'età avanzata e le malattie cardiache).

Il **Department of Neurology Yale University School of Medicine, New Haven**, ha registrato aumenti dei marcatori ematici dell'infiammazione vascolare, nonché trombosi e infarto in altri tessuti evidenziando come possono essere riscontrati anche nei pazienti con COVID-19 e ictus, suggerendo che **l'infiammazione e la coagulopatia endoteliali** contribuiscono a questi eventi (McAlpine LS, 2021)

In effetti, la *disfunzione vascolare* a livello di sistema può caratterizzare COVID-19 acuto grave e ha il potenziale per contribuire alle manifestazioni di insufficienza del sistema d'organo e infiammazione sistemica nei soggetti più gravemente malati. È plausibile che forme sottili di disfunzione vascolare generalizzata, inclusa la **microangiopatia trombotica** (coaguli di sangue microscopici) nel cervello, possano portare a sintomi neurologici anche in assenza di ictus clinicamente evidente. Inoltre, l'esame di risonanza magnetica del tessuto cerebrale dimostra il danno microvascolare nelle strutture plausibilmente correlate alle manifestazioni neurologiche di COVID-19, coerente con l'attivazione endoteliale e il danno vascolare diffuso osservato in altri organi

### **Long Covid**

Fin dall'inizio della pandemia di COVID-19, i pazienti hanno descritto sindromi persistenti a seguito di un'infezione acuta, definita Long Covid. Queste sindromi includono spesso sintomi neurologici e psichiatrici predominanti, come difficoltà di memoria, concentrazione e capacità di svolgere le attività quotidiane, frequenti mal di testa, alterazioni della sensibilità cutanea, disfunzione autonoma, affaticamento intrattabile e, nei casi più gravi, deliri e paranoia.

Molte persone che manifestano sintomi neurologici che persistono dopo il COVID-19 acuto hanno meno di 50 anni ed erano sane e attive prima dell'infezione. In particolare, la maggior parte non è mai stata ricoverata in ospedale durante la malattia acuta da COVID-19, riflettendo una lieve malattia iniziale.

Molti dei sintomi sperimentati dalle persone con Long Covid sono simili a quelli *dell'encefalomielite mialgica/sindrome da stanchezza cronica (ME/CFS)*, che è anche considerata una sindrome post-infettiva causata da una varietà di agenti infettivi.

Poiché la fisiopatologia della **ME/CFS** è poco conosciuta e non sono disponibili terapie efficaci che modificano la malattia, è probabile che lo studio di Long Covid possa avvantaggiare anche i pazienti con **ME/CFS**. C'è anche una sovrapposizione nei sintomi della *malattia post-Lyme*, suggerendo che potrebbero esserci fattori di suscettibilità dell'ospite comuni alla base di queste malattie.

L'eterogeneità dei sintomi che colpiscono gli individui con Long Covid e le difficoltà nell'accertare quali sintomi possono essere una conseguenza dell'infezione da SARS-CoV-2 rispetto

all'aggravamento di condizioni preesistenti o coincidenti pongono enormi sfide per la comprensione meccanicistica e gli approcci al trattamento. Pochi studi hanno categorizzato o esaminato sistematicamente la storia naturale dei sintomi di Long Covid, per non parlare della loro biologia.

Dei **3762** intervistati in uno studio online del **Patient-Led Research Collaborative (London New York)** su persone con sintomi persistenti dopo COVID-19 documentato o sospetto, molti avevano sintomi in corso fino a **7 mesi dopo** l'infezione iniziale, comprese importanti sindromi neuropsichiatriche (Davis HE 2021)

L'imaging seriale prelevato della Biobanca Britannica ha rivelato **aree focali di atrofia cerebrale** negli individui dopo COVID-19 documentato rispetto a un gruppo parallelo senza COVID-19, suggerendo un potenziale biomarcatore per gli effetti cerebrali di SARS-CoV-2 (G. Douaud et al., medRxiv2021).

Gli studi sulla tomografia a emissione di positroni (PET) del **Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Medical Center, University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg**, mostrano anche una ridotta attività metabolica nel cervello nelle persone con Long Covid (Hosp JA 2021)

### Conclusioni

Tuttavia, la fisiopatologia che porta a questi sintomi e cambiamenti cerebrali è ad oggi in gran parte sconosciuta. Le potenziali eziologie sono principalmente estrapolate dall'attuale comprensione della patogenesi del sistema nervoso durante COVID-19 acuto. Questi includono *l'attivazione immunitaria residua o il disturbo autoimmune persistente*, l'attivazione endoteliale in corso o la disfunzione vascolare o i residui di lesioni accumulate durante la malattia acuta. Sono indispensabili studi neurologici sistematici su individui accuratamente fenotipizzati con sintomi neurologici di Long Covid. Questi pazienti spesso sperimentano anche stigma, difficoltà di lavoro e problemi di salute mentale. Pertanto, sono necessari certezza diagnostica e interventi terapeutici per affrontare questo importante problema di salute pubblica.

### In sintesi

L'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave può portare a effetti neuropsichiatrici durante il COVID-19 acuto, tra cui confusione, ictus e disturbi neuromuscolari. Questi possono derivare da neuroinfiammazione, coagulopatia, danno neuronale e possibilmente infezione virale nel sistema nervoso centrale. Le cause dei sintomi di Long Covid che colpiscono il sistema nervoso possono derivare dall'emergere e dalla persistenza di questi meccanismi.

### Alcune Considerazioni

L'intera portata delle complicanze neurologiche a lungo termine di COVID-19 non è stata ancora chiaramente descritta. Le osservazioni di *neuroinfiammazione* e *danno neuronale* nel COVID-19 acuto hanno sollevato la possibilità che l'infezione possa accelerare o innescare lo sviluppo futuro di malattie *neurodegenerative come l'Alzheimer o il Parkinson*.

Non sono ancora disponibili informazioni sulle traiettorie di sviluppo neurologico nei bambini, che di solito presentano un lieve COVID-19 e manifestano pochi sintomi neurologici o psichiatrici durante o dopo una malattia acuta. Coloro che soffrono della rara sindrome *infiammatoria multisistemica* nei bambini (MIS-C) possono essere particolarmente a rischio di sequele neurologiche a causa dell'attivazione endoteliale diffusa, che spesso coinvolge il cervello.

**Quali sono i fattori dell'ospite che spiegano l'ampia variabilità delle manifestazioni cliniche tale che alcuni pazienti sviluppano malattie neurologiche acute e altri sviluppano complicanze postinfettive persistenti?**

*Sarà fondamentale caratterizzare i modelli di disregolazione immunitaria nei pazienti con Covid lungo.*

### **È possibile che una persistente disregolazione immunitaria sia alla base dei sintomi in corso?**

*In tal caso, ciò può essere determinato da antigeni dell'ospite con risposte autoimmuni o da un'infezione virale persistente con replicazione virale limitata nei serbatoi di tessuto. Non è noto anche se gli interventi antivirali o immunomodulatori all'inizio del decorso della malattia o la vaccinazione profilattica contro COVID-19 altereranno la traiettoria delle complicanze neurologiche di COVID-19.*

Le indagini che includono studi longitudinali con valutazioni neurologiche e psichiatriche e rigorosi studi ospite-patogeno delle interazioni sistemiche e del sistema nervoso hanno il potenziale per rispondere a queste domande. In definitiva, sono necessari studi interventistici basati su quanto riportato per determinare gli approcci per ridurre o invertire gli effetti del COVID-19 sul sistema nervoso che sono presenti in un numero enorme di persone a livello globale.

Il pacifista americano Norman Cousins affermava che la saggezza consiste nell'anticipazione delle conseguenze.

### **RIFERIMENTI**

- 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..
- Ross Russell AL et al. **Spectrum, risk factors and outcomes of neurological and psychiatric complications of COVID-19: a UK-wide cross-sectional surveillance study.** Brain Commun. 2021 Jul 22;3(3):fcb168.
- Matschke J et al. **Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series.** Lancet Neurol. 2020 Nov;19(11):919-929.
- Lee MH et al. **Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19.** N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):481-483.
- Song E et al. **Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms.** Cell Rep Med. 2021 May 18;2(5):100288. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100288. Epub 2021 May 3. PMID: 33969321; PMCID: PMC8091032.
- Franke C et al. **High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms.** Brain Behav Immun. 2021 Mar;93:415-419.
- Heming M et al. **Neurological Manifestations of COVID-19 Feature T Cell Exhaustion and Dedifferentiated Monocytes in Cerebrospinal Fluid.** Immunity. 2021 Jan 12;54(1):164-175.e6.
- Fullard JF et al. **Single-nucleus transcriptome analysis of human brain immune response in patients with severe COVID-19.** Genome Med. 2021 Jul 19;13(1):118.
- McAlpine LS et al. **Ischemic Stroke, Inflammation, and Endotheliopathy in COVID-19 Patients.** Stroke. 2021 Jun;52(6):e233-e238. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031971. Epub 2021 May 10. PMID: 33966492; PMCID: PMC8140646.
- Davis HE et al. **Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact.** Clinical Medicine. 2021 Aug;38:101019.
- Hosp JA et al. **Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19.** Brain. 2021 May 7;144(4):1263-1276.

### **Un anno fa... Badeker/Replay del 22 Gennaio 2021**

Per Brandtzaeg: il signore degli Anelli

“Forse la popolazione pediatrica è risparmiata dalla devastazione dell’attuale pandemia grazie alla natura protettiva delle adenoidi e delle tonsille” e quando sostiene Craig Trevis nel suo *As Plain as the Nose on Your Face: The Case for A Nasal (Mucosal) Route of Vaccine Administration for Covid19 Disease Prevention* un report che riprende e sviluppa le teorie fondamentali del grande immunologo norvegese Per Brandtzaeg. Vengono presentati i motivi che fanno della somministrazione dei vaccini attraverso la mucosa nasale una soluzione vincente.