

NeuroCOVID: teorie, approcci e servizi

Dott.ssa Lisa Taruffi

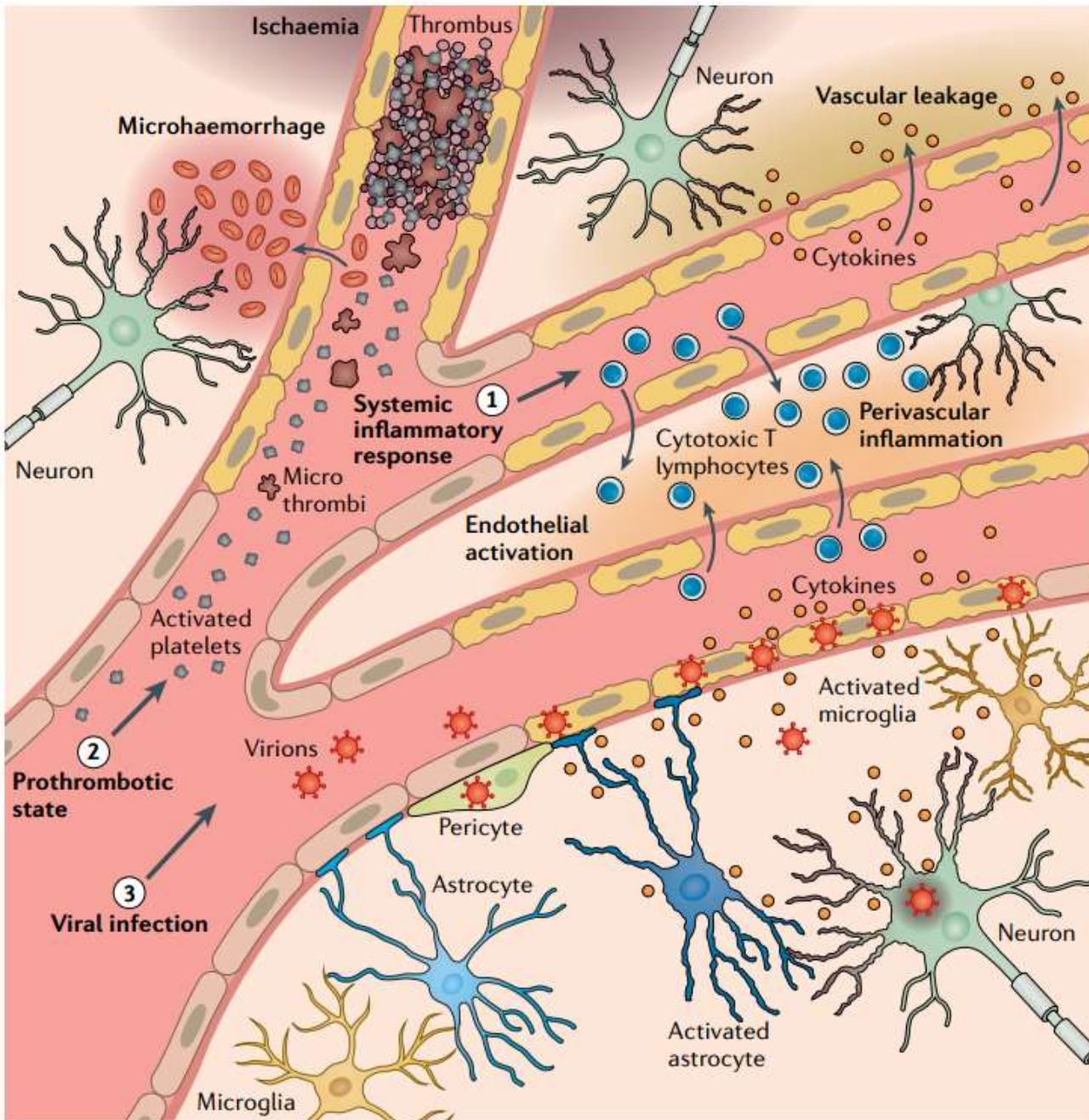
IRCCS Istituto Scienze Neurologiche di Bologna



Long-COVID neurologico (WHO)

- Sintomi **persistenti** o comparsi **DOPO** la guarigione dall'infezione da SARS-CoV-2
- **Presenza di sintomi > 3 mesi dall'infezione, con durata degli stessi > 2 mesi**
- Malessere cronico e mialgie diffuse, sintomi depressivi e sonno non ristoratore (somiglianza con **chronic fatigue syndrome**)
- Declino cognitivo, inclusa la «**brain fog**» (difficoltà di concentrazione, memoria, disturbo del linguaggio e/o funzioni esecutive)
- Cefalea
- **Alterazioni dell'olfatto e del gusto**

WHO 2022



Neurological infection with SARS-CoV-2 — the story so far

Tom Solomon



Current understanding of predominant COVID-19 neurological disease mechanisms:

- 1) Systemic inflammatory response
- 2) Prothrombotic state
- 3) Direct viral invasion

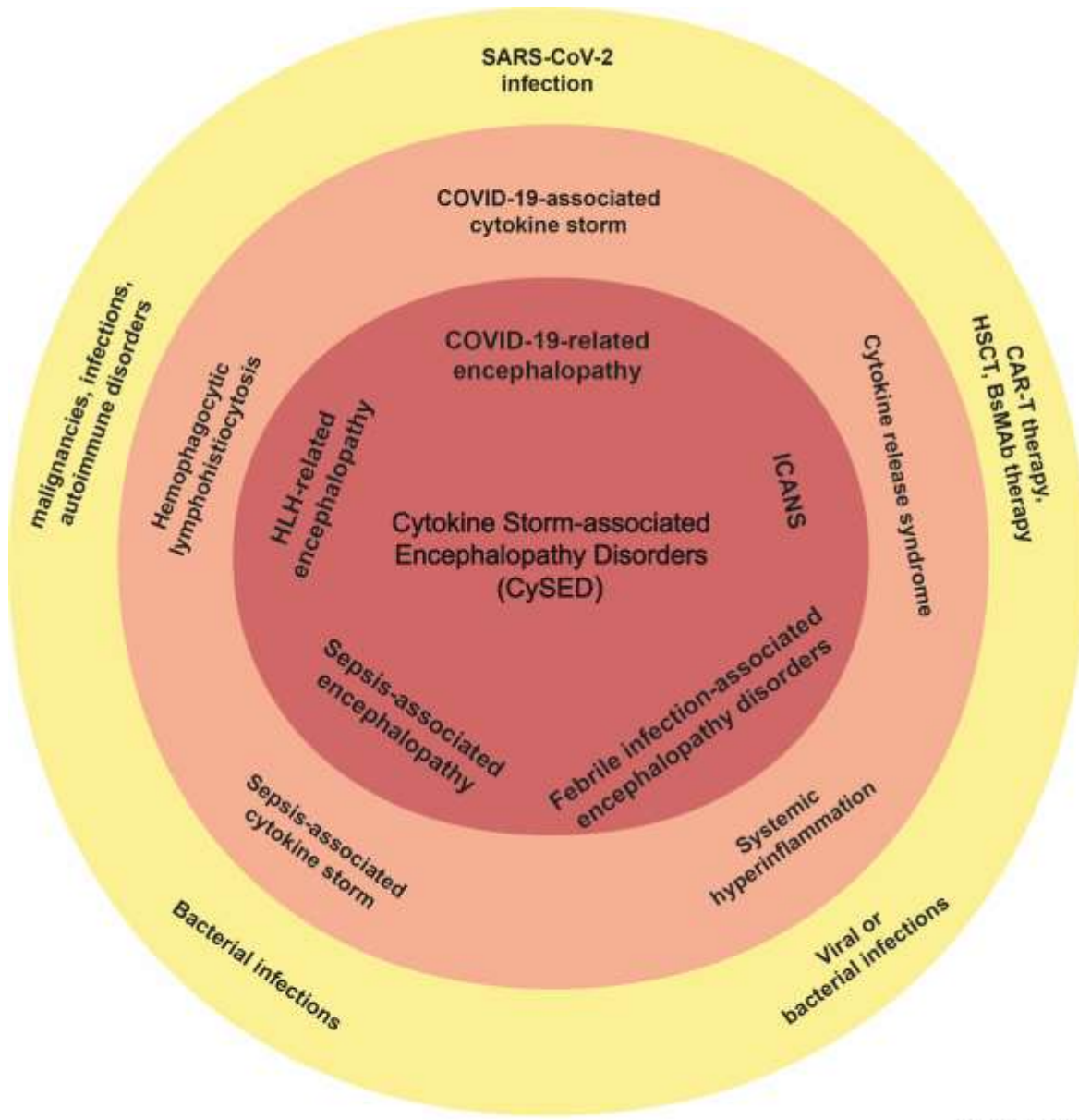
- SARS-CoV-2 can be detected in the brain with PCR and immunohistochemistry, but the evidence to date suggests it is mostly in vascular and immune cells rather than directly infecting neurons^{7,9}.

ORIGINAL ARTICLE

Brain dysfunction in COVID-19 and CAR-T therapy: cytokine storm-associated encephalopathy

Umberto Pensato^{1,*} , Lorenzo Muccioli^{1,*} , Ilaria Cani¹, Damir Janigro², Pier Luigi Zinzani^{3,4}, Maria Guarino⁵, Pietro Cortelli^{1,5}  & Francesca Bisulli^{1,5} 

© 2021



Cytokine Storm-associated Encephalopathy (CySE) = a distinct condition characterized by a predominant electro-clinical frontal lobe dysfunction: afasia-mutismo acinetico

1. Sepsis-associated encephalopathy
2. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)-related encephalopathy
3. Febrile infection-associated encephalopathy disorders

BsMAb: bispecific monoclonal antibody

CAR-T: chimeric antigen receptor T-cell

HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation

ICANS: immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

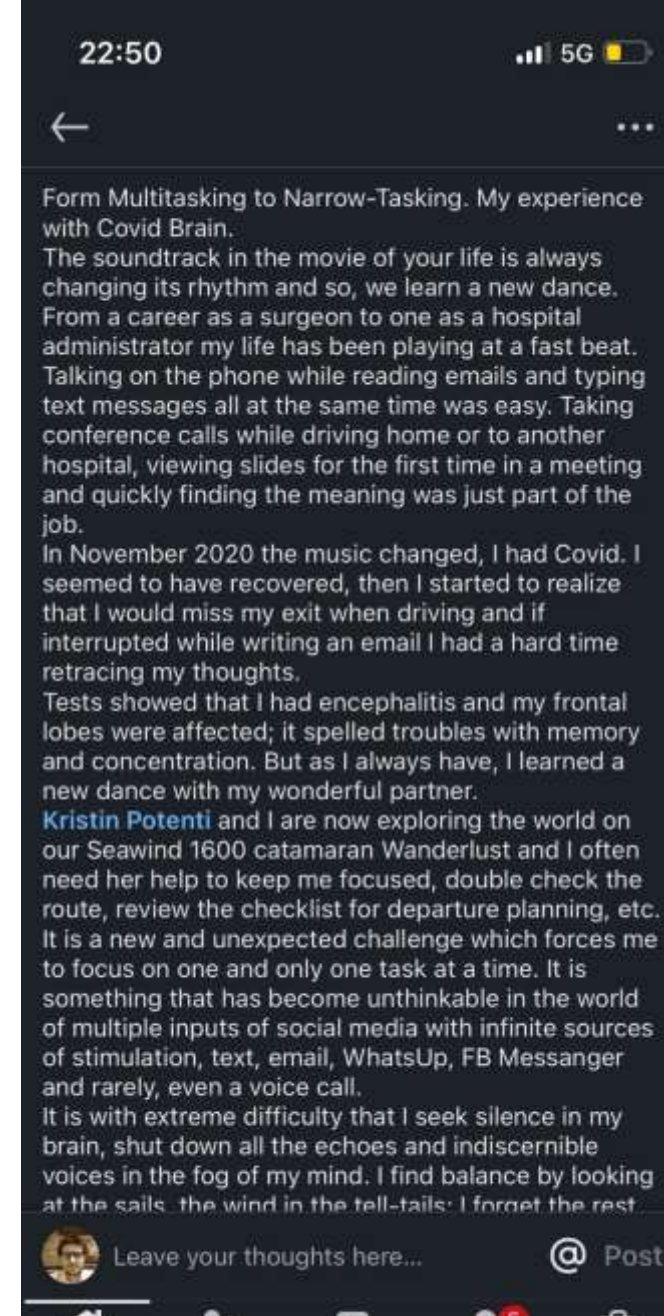


Fabio Potenti
Chirurgia Colorettale
Cleveland Clinic Florida
(Fort Lauderdale, FL)

Form multitasking to Narrow-Tasking. My experience with Covid Brain.

In November 2020 the music changed, I had COVID. I seemed to have recovered, then I started to realise that I would miss my exit when driving and if interrupted while writing an email I had a hard time retracing my thoughts.

.It is something that has become unthinkable in the world of multiple inputs of social media with infinite sources of stimulation, text, email, whatsapp, FB Messenger and rarely, even a voice call.



Kristin Potenti and I are now exploring the world on our **Seawind 1600 catamaran Wanderlust** and I often need her help to keep me focused, double check the route, review the checklist for departure planning, etc. It is a new and unexpected challenge which forces me to focus on one and only one task at a time.



Fabio Potenti

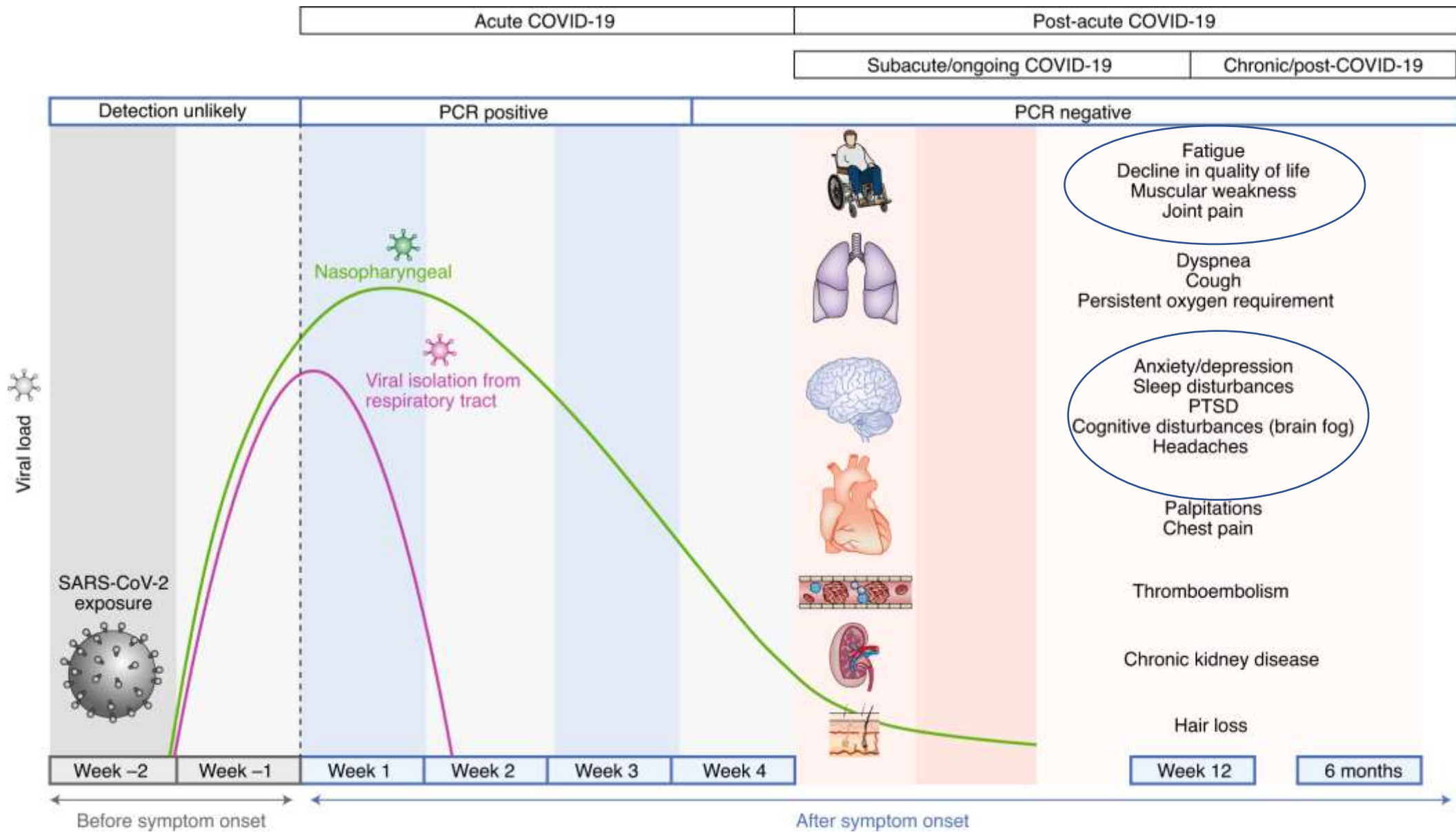
↻ Fabio ha ritwittato



Harbors Unknown @Harbors_Unknown · 30 apr

Every wondered what it's like to sail to a remote island paradise? Join us as we sail to the beautiful Berry Islands in the Bahamas, and navigate the shallow waters to our own private oasis. youtu.be/oh7Zk1sUXJY





Nalbandian et al. Nature 2021

I sintomi neurologici del long COVID

Long-COVID: Risk Factors

One puzzling feature of long COVID is that it affects survivors of COVID-19 at all disease severity.

Townsend et al. Ann Am Thorac Soc. 2021

“Many people who experience neurologic symptoms that linger after acute COVID-19 are less than 50 years old and were healthy and active prior to infection.”

Spudich & Nat. Science 2022

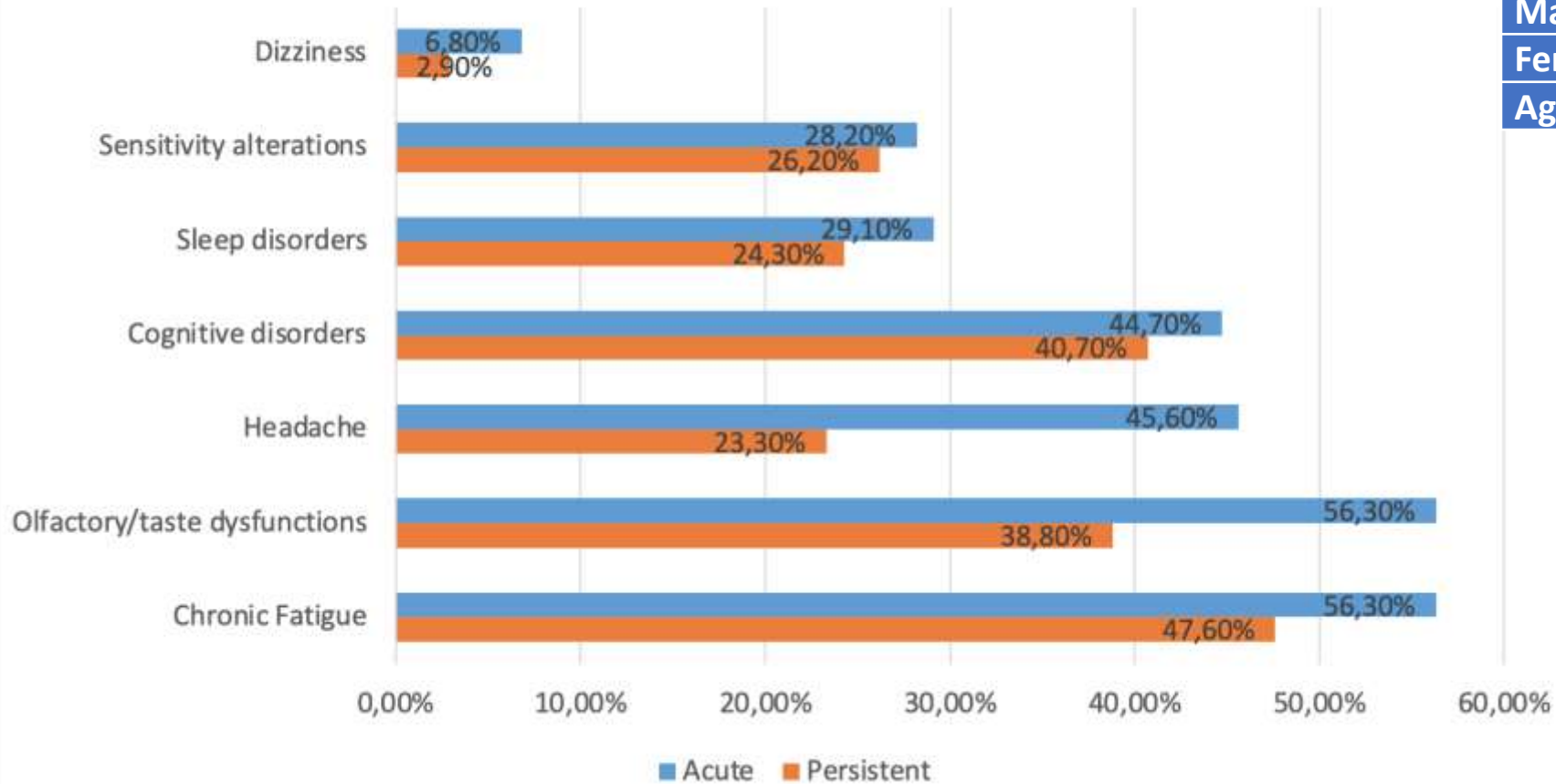
Neurological Manifestations of Long COVID: A Single-Center One-Year Experience

Lisa Taruffi^{1,*}, Lorenzo Muccioli^{1,*}, Micaela Mitolo^{2,3}, Lorenzo Ferri¹, Carlo Descovich⁴,
Stefania Mazzoni², Roberto Michelucci², Raffaele Lodi^{1,2}, Rocco Liguori ^{1,2}, Pietro Cortelli^{1,2},
Caterina Tonon^{1,2}, Francesca Bisulli ^{1,2}

¹Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy; ²IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna, Italy; ³Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy; ⁴Clinical Governance, Research, Education and Quality Improvement Unit, AUSL Bologna, Bologna, Italy

Results of a one-year experience

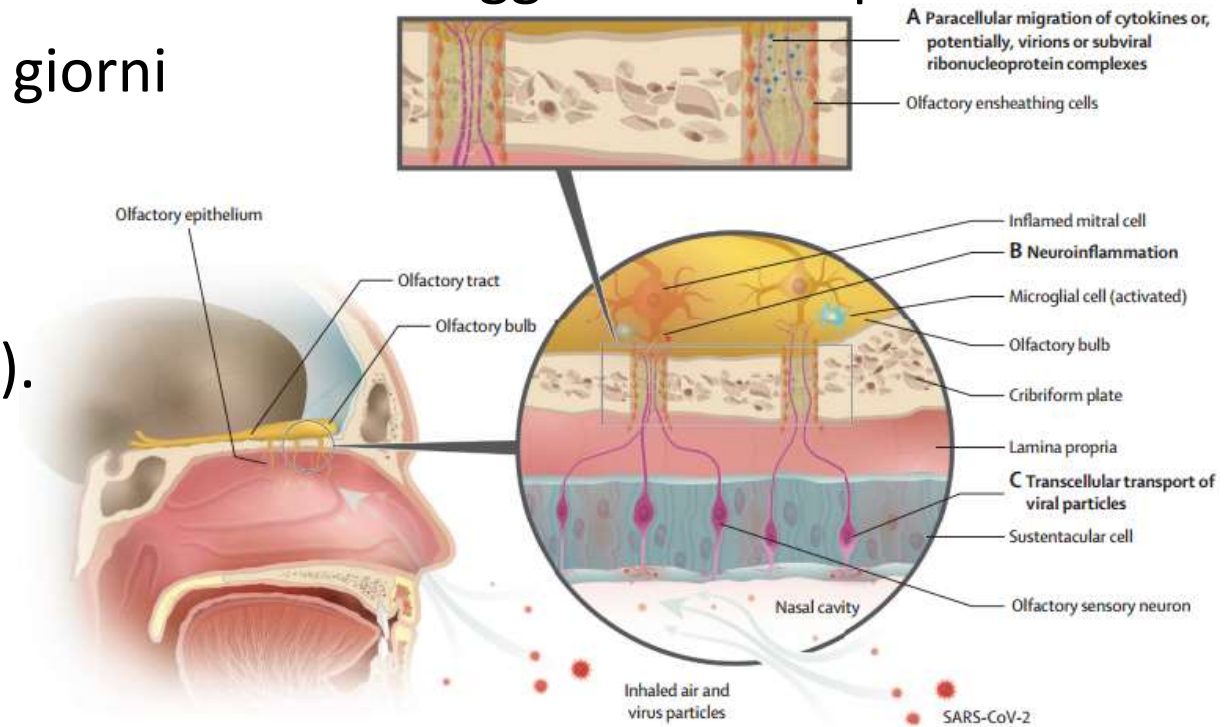
Neurological Symptoms



Demographics and comorbidities	
Total patients	103
Male	41 (39,8%)
Female	62 (60,2%)
Age at first visit	49.8 (50.5 ±36.5)

Disfunzione olfattiva in pazienti COVID-19

- Fino al 75% dei pazienti
- La risoluzione dell'iposmia avviene in 10 giorni circa nella maggioranza dei pz
- 11-68% dei pazienti il disturbo persiste >45 giorni
- Quantitativa (iposmia, anosmia) e/o
- Qualitativa (parosmia, fantosmia, cacosmia).
- Fisiopatologia non chiara: meccanismi periferici vs centrali



Xydakis et al. Lancet Neurol 2021

Lo studio delle alterazioni olfattive

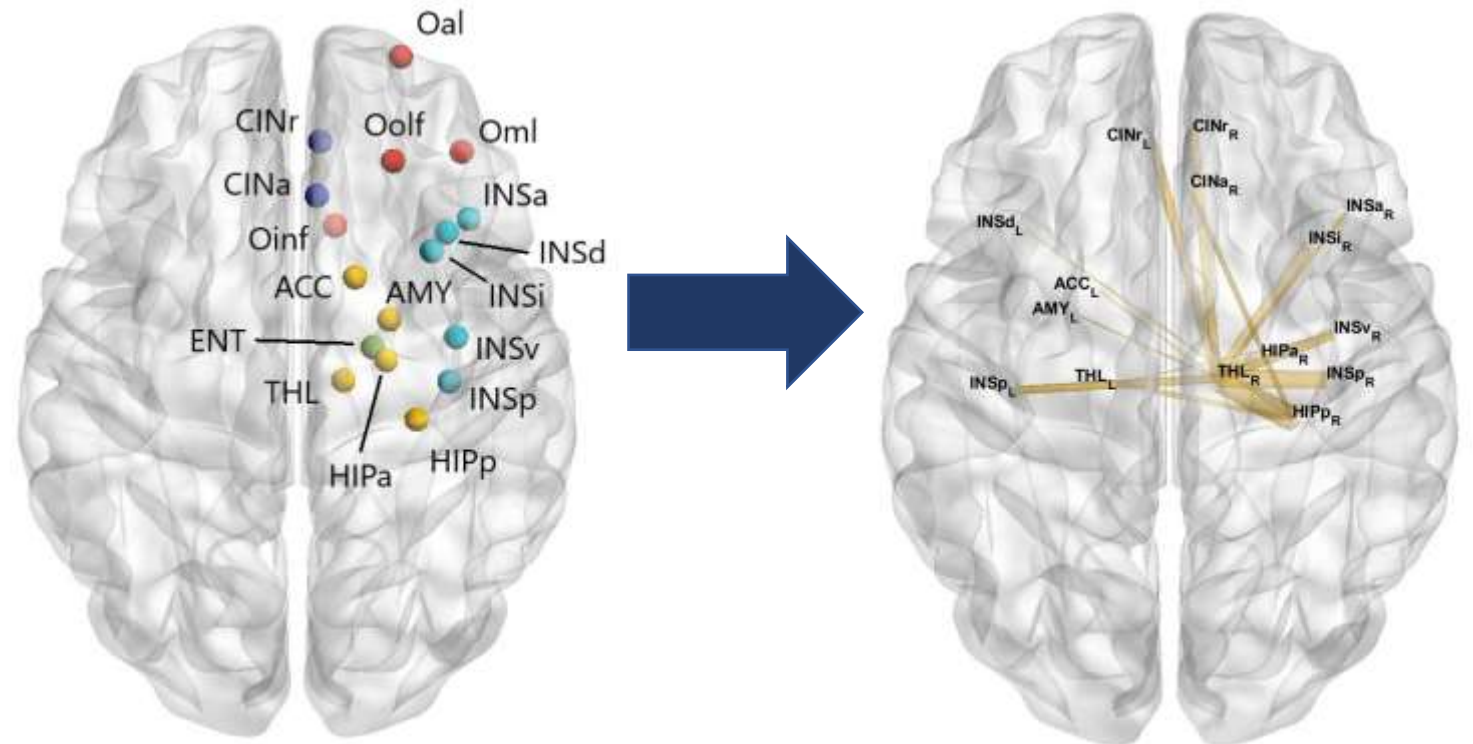
Alterazioni delle connessioni a livello

- Talamico
- Ippocampale
- Insulare

Test Clinici



Tecniche di neuro-imaging



FATIGUE

La fatica/debolezza muscolare è il sintomo più riportato

Sintomi simili alla sindrome post SARS (2011)
Chronic Fatigue Syndrome (CFS) Fibromyalgia
syndrome (FMS)

La prevalenza nel long-COVID è oltre il 65%
nella maggior parte degli studi.

E' stata trovata una correlazione positiva
statisticamente significativa tra anedonia e
fatica nel post-infezione.

Nalbandian 2021, El Sayed 2021

CEFALEA

- La vera prevalenza della cefalea come sintomo di infezione COVID-19 è ancora poco chiara, con percentuali che vanno dal 10 al 70%
- Le **donne e i soggetti giovani** sembrano più predisposti a soffrire di cefalea nel contesto dell'infezione, mentre i pazienti senza cefalea sembrano essere più gli anziani e gli uomini.
- La forma più tipica è la **cefalea tensiva**, mentre l'emicrania è presente nel 25% dei casi.
- La presenza di cefalea nella fase acuta sembra associata ad una evoluzione migliore dell'infezione, con la durata media dell'infezione inferiore di una settimana rispetto ai soggetti senza cefalea.
- La durata **nel long-COVID deve essere investigata**, alcuni studi riportano la prevalenza tra i soggetti che ne hanno sofferto di del 38% a 3 mesi, del 2% a 6 mesi.

Caronna and Pozo-Rosich, 2021

DISTURBI DEL SONNO

I disturbi del sonno possono riguardare l'inizio o il mantenimento di esso, un'eccessiva sonnolenza, episodi di sonnambulismo, scarsa qualità del sonno e altri disturbi sonno-relati

Tra il 24 e il 30% dei pazienti con long-COVID soffre di disturbi del sonno

Spesso sono associati ad ansia e depressione

DISTURBI DEL MOVIMENTO

I disturbi del movimento possono essere ipercinetici o ipocinetici, e includono tremore, atassia, mioclono e parkinsonismi.

Generalmente la risoluzione è spontanea entro settimane-mesi dall'esordio

I casi permanenti potrebbero essere relati alla slatentizzazione di disturbi subclinici precedenti o da danno vascolare/demielinizzante

BRAIN FOG

Definita come «difficoltà mnesiche e alterata capacità di concentrazione per diversi mesi dopo il recupero da COVID-19»

Riguarda 1/3 dei pazienti dimessi dagli ospedali

Si ipotizza possa essere connessa ad ipossia di regioni cerebrali coinvolte nelle funzioni cognitive e più suscettibili alla riduzione di ossigeno, come l'ippocampo

I soggetti che hanno fatto esperienza di lockdown e distanziamento sociale e i soggetti depressi potrebbero avere livelli circolanti più alti di molecole pro-infiammatorie



Eisenberger NI, Moieni 2020; Syrotin 2009

4 maggio 2022

Covid e danni al cervello: nei pazienti gravi si rischia un invecchiamento di 20 anni

di Cristina Marrone

A sei mesi dall'infezione il deterioramento cognitivo causato dalla malattia grave è simile a quello subito nel passaggio tra i 50 e i 70 anni, pari alla perdita di dieci punti del quoziente intellettivo

Multivariate profile and acute-phase correlates of cognitive deficits in a COVID-19 hospitalised cohort

eClinicalMedicine
2022;47: 101417

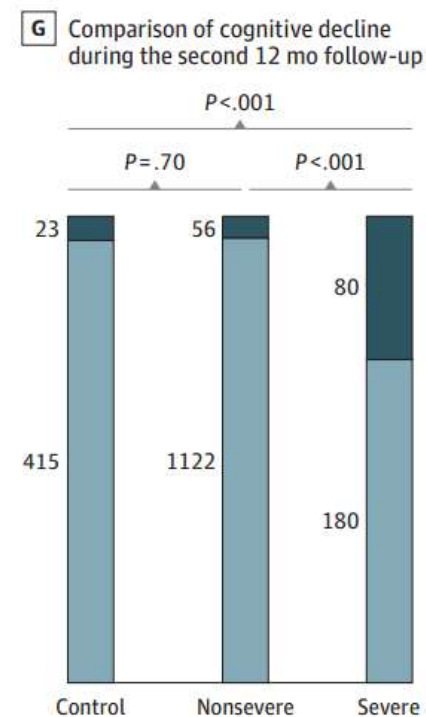
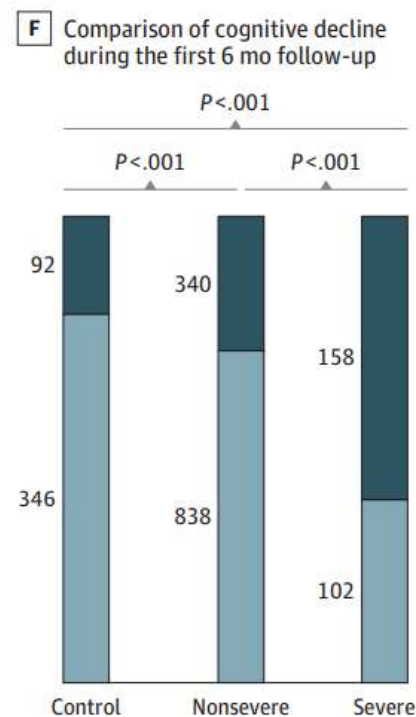
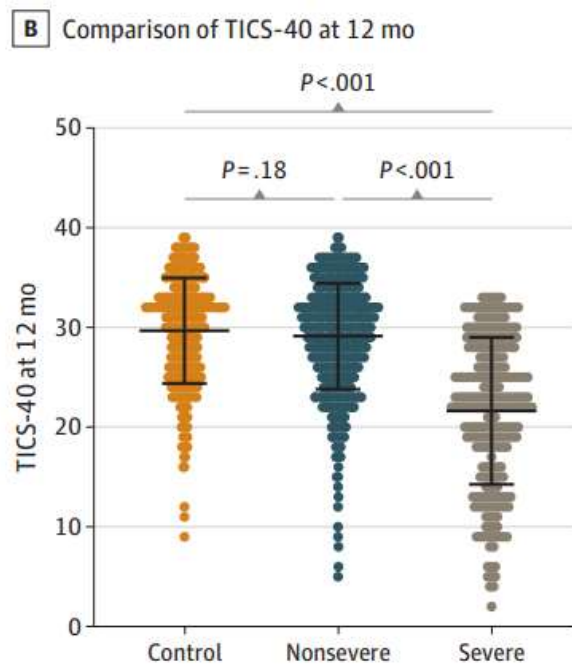
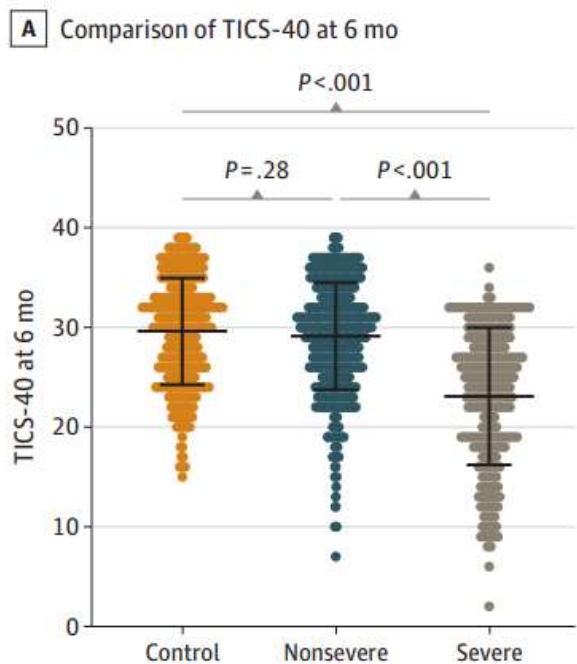
Published online xxx
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101417>

Adam Hampshire,^{a} Doris A. Chatfield,^b Anne Manktelow MPhil,^b Amy Jolly,^a William Trender,^a Peter J. Hellyer,^a Martina Del Giovane,^a Virginia F.J. Newcombe,^b Joanne G. Outtrim,^b Ben Warne,^b Junaid Bhatti,^d Linda Pointon,^d Anne Elme Nyarie Sithole,^{b,f} John Bradley,^{b,g,h} Nathalie Kingston,^l Stephen J. Sawcer,ⁱ Edward T. Bullmore,^{c,d,j} James B. Rowe,^{c,d,i} and David K. Menon,^{b,c,k,1**} the Cambridge NeuroCOVID Group, the NIHR COVID-19 BioResource, and Cambridge NIHR Clinical Research Facility*

One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China

A Longitudinal Cohort Study

JAMA Neurol. 2022;79(5):509-517. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0461
Published online March 8, 2022.



■ Cognitive decline
■ No cognitive decline

Sequela psichiatriche

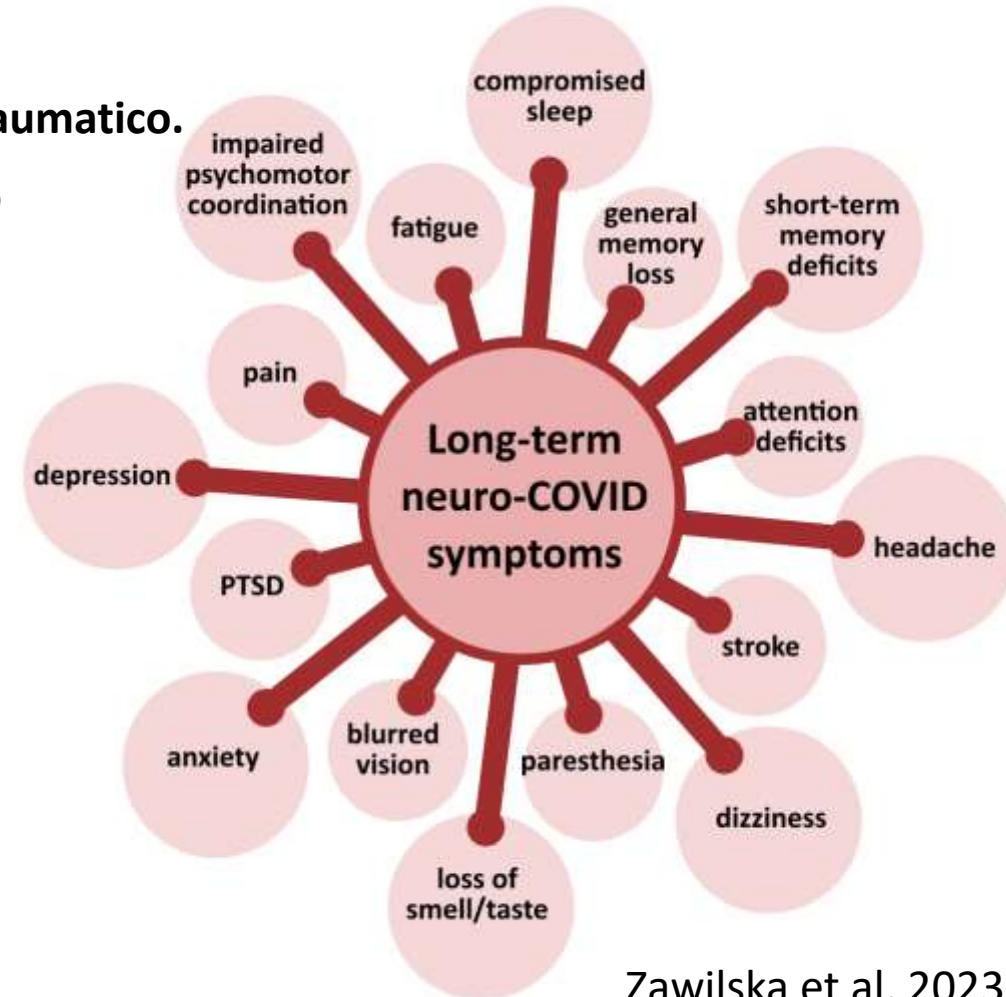
I maggiori sintomi riportati sono **ansia, depressione e stress post-traumatico**.

I maggiori fattori di rischio per sviluppare sequela psichiatriche sono sesso femminile e precedenti psichiatriche.

I sintomi possono comparire anche *a distanza dall'infezione*.

PTSD (1%):

- Donne con istruzione di basso grado
- Alti livelli di ansia durante l'eventuale ricovero



Zawilska et al, 2023

neuroCOVID in bambini e adolescenti

I sintomi in genere più frequenti sono *fatigue* e dispnea

I sintomi neurologici più frequenti sono

- Disturbi del sonno
 - Parestesie
 - Cefalea
 - Disfunzioni olfattive
 - Vertigini
 - Disturbi di memoria
 - Tremore
 - Difficoltà di concentrazione
- Più raramente: tic motori e vocali, tic oculari, movimenti ripetitivi e involtari del volto e degli arti superiori, ansia e disregolazione emozionale

Zawilska et al, 2023

Disordini neurologici funzionali

Disordini cognitivi, motori e crisi epilettiche funzionali.

La diagnosi solitamente avviene sulla base di termini positivi

- Inconsistenza
- Incongruenza
- Variabilità

Dei segni all'osservazione clinica.

Secondo alcuni studi, fino al 60% dei casi di long COVID sarebbero attribuibili a disordini neurologici funzionali.

Alonso-Canovas 2023

LONG COVID E INTEGRATORI

Allo stato attuale non ci sono linee guida per pazienti con LONG-COVID

Dato che gli squilibri nutrizionali possono influire sulle capacità cognitive, si è arrivati a definire che sarebbe opportuno, ove necessario, integrare:

Vitamine **B1, B6, B9, B12, C, D ed E**, gli **acidi grassi ω -3** e acidi come il palmitoiletanolamide (PEA), i minerali, come **ferro, zinco e selenio**, che svolgono un ruolo importante nella protezione contro la neuroinfiammazione e lo stress ossidativo.

Motti et al. Nutrients 2022

CONCLUSIONI

I sintomi più frequenti sono dispnea, fatica, distress psicologico e perdita di olfatto/gusto

Pazienti gravi ma anche quelli con sintomi leggeri o asintomatici, 87% dei pazienti ospedalizzati

Impatto negativo su qualità della vita e sulla società

Eziopatogenesi controversa → non esistono terapie mirate (razionale per controllo infiammazione)

Dati preliminari sul cognitivo da interpretare con cautela e verificare su ampie popolazioni