

IL LONG COVID

LA PROPOSTA ASSISTENZIALE DELLA CARD LAZIO

Mercoledì **24** novembre 2021

ROMA Regione Lazio Roma - Sala Tirreno

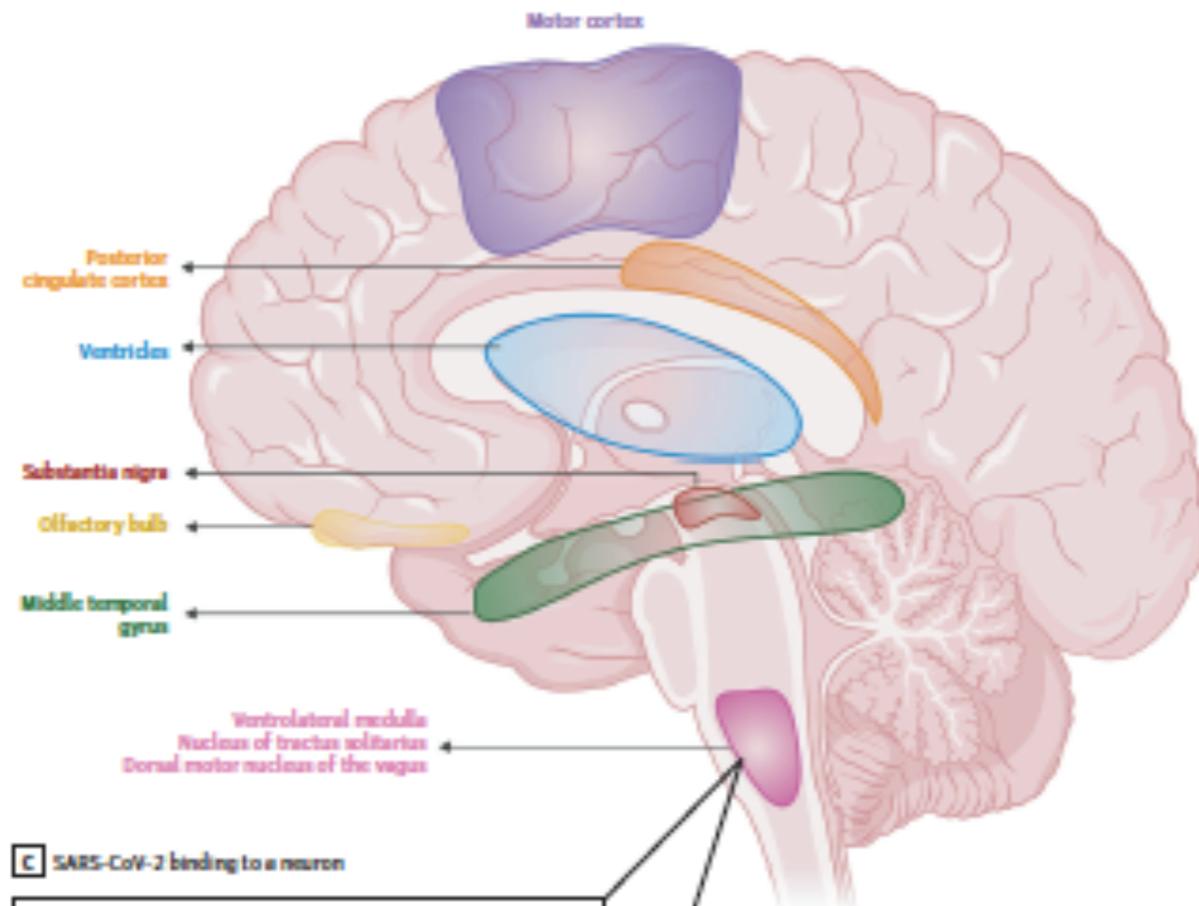


GLI ASPETTI NEUROLOGICI DEL LONG-COVID

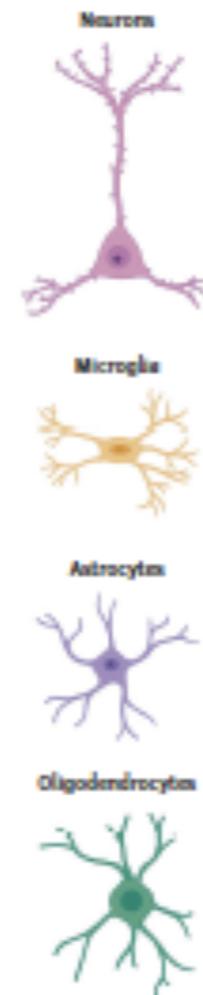
Roberto De Simone
UOC NEUROLOGIA
ASL FROSINONE

Figure 1. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression in the Brain

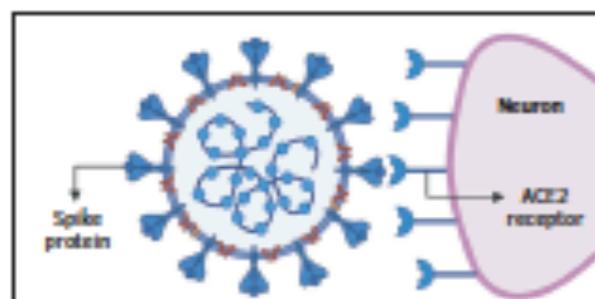
A Areas of the brain that express ACE2 receptors



B Cell types that express ACE2 receptors in the central nervous system



C SARS-CoV-2 binding to a neuron



Emerging data suggest that ACE2 receptors are expressed in multiple regions of the human and mouse brain, including the motor cortex, posterior cingulate cortex, ventricles, substantia nigra, olfactory bulb, middle temporal gyrus, ventrolateral medulla, nucleus of tractus solitarius, and dorsal motor nucleus of the vagus nerve (A) and on several key cell types that make up the central

nervous system, including neurons, microglia, astrocytes, and oligodendrocytes (B).²³⁻²⁷ C, ACE2 receptors on a medullary neuron binding to the SPIKE protein on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). This figure was created by an author (L.S.M.) using the website <https://app.biorender.com>.

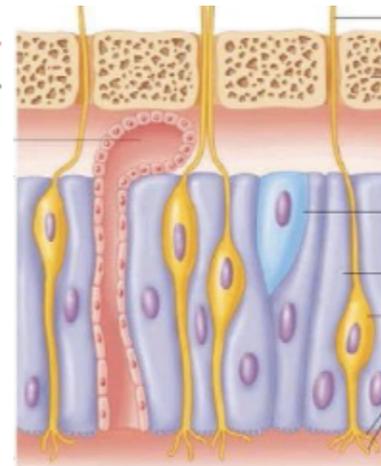
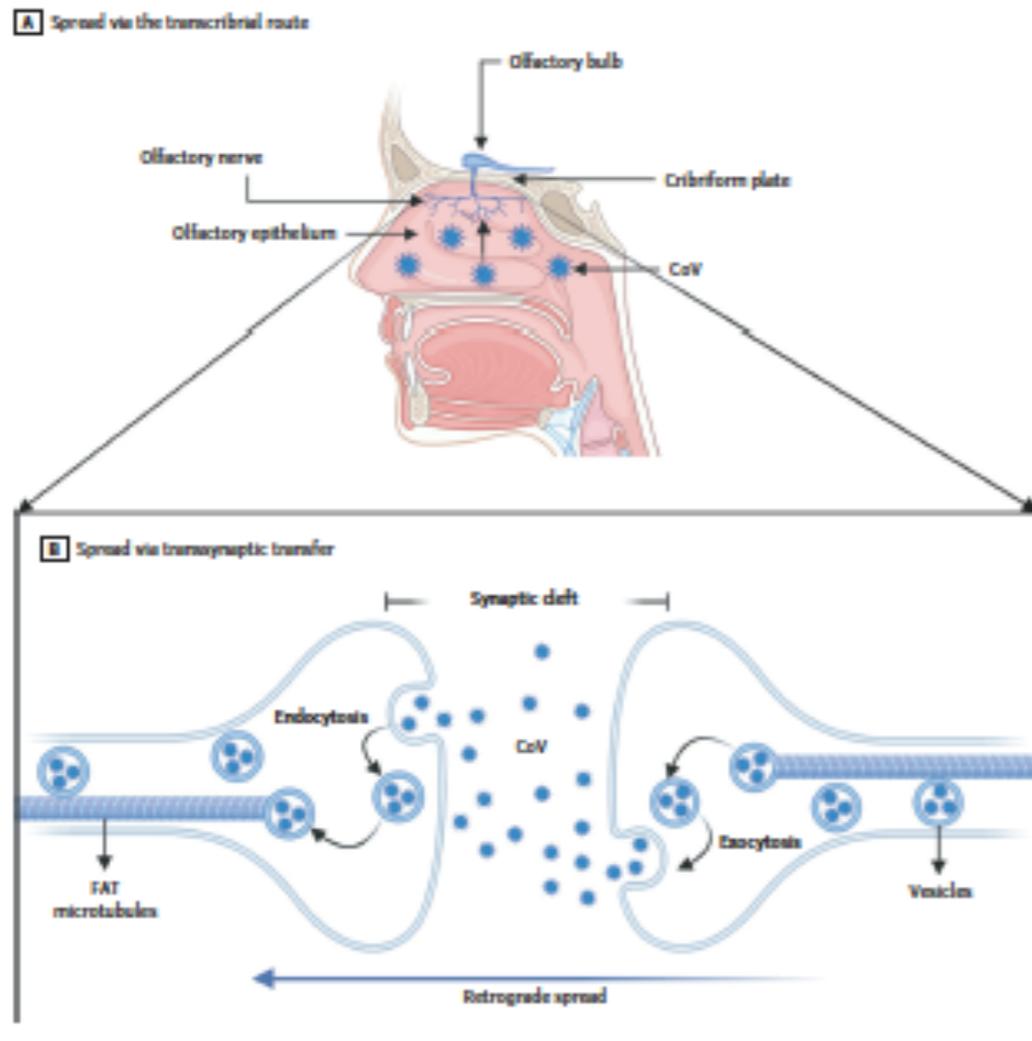
I virus SARS-Cov-2, come noto, utilizzano in superficie proteine spike che si legano ai recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina di tipo 2 (ACE2)

I recettori ACE2 sono espressi in vari tipi cellulari tra cui neuroni, astrociti, oligodendrociti

L'espressione ACE2 è altamente concentrata nella substantia nigra, nella circonvoluzione mesio-temporale, nella corteccia del cingolo posteriore, nei ventricoli, nel bulbo olfattorio, nel tronco encefalico

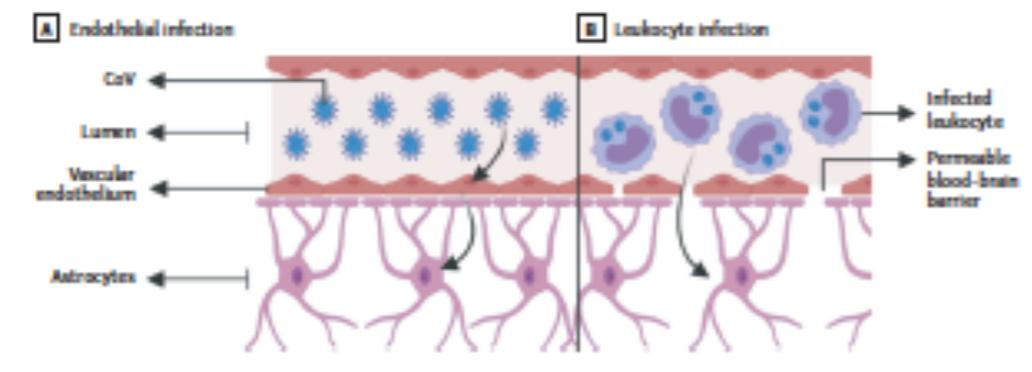
SARS-Cov-2 può quindi potenzialmente infettare direttamente il SNC

Figure 2. Transsynaptic Viral Spread



A. Coronavirus (CoV) has been shown to spread via the transcribrial route from the olfactory epithelium along the olfactory nerve to the olfactory bulb within the central nervous system. B. CoV has been shown to spread retrograde via transsynaptic transfer using an endocytosis or exocytosis mechanism and a fast axonal transport (FAT) mechanism of vesicle transport to move virus along microtubules back to neuronal cell bodies. This figure was created by an author (L.S.M.) using the website <https://fapp.biorender.com>.

Figure 3. Mechanisms of Spread Across the Blood-Brain Barrier



A. Infected vascular endothelial cells have been shown to spread severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to glial cells in the central nervous system. B. Known as the Trojan horse mechanism, infected leukocytes can cross the blood-brain barrier to infect the central nervous system. CoV indicates coronavirus. This figure was created by an author (L.S.M.) using the website <https://fapp.biorender.com>.

Meccanismi di neuroinvasione

Possono essere molteplici:

- attraverso le vie olfattorie (epitelio olfattorio-lamina cribiforme-bulbi olfattori). Evidenze sperimentali su cavia con SARS-CoV-1, MERS-CoV, e HCoV-OCR43

- attraverso una via retrograda trans-sinaptica con meccanismo di esocitosi ed endocitosi, e di trasporto rapido assonale (FAT) tramite strutture microtubulari verso il soma neuronale

- attraverso un meccanismo di contiguità tra endotelio infettato e astrociti, o attraverso un meccanismo "Trojan Horse", in cui leucociti infettati possono attraversare la BEE ed infettare il SNC. Un meccanismo analogo di invasione è ben descritto nella infezione da HIV

L'infezione sistemica che caratterizza il COVID-19 aumenta verosimilmente la permeabilità della BEE, permettendo così il passaggio nel SNC di cellule immunocompetenti infette e di virus

Received: 2020.10.05
Accepted: 2020.10.18
Available online: 2020.10.21
Published: 2020.11.01

Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABCDEF 1 Fuzhou Wang
ABCDEF 2 Richard M. Kream
ABCDEF 2,3 George B. Stefano

1 Group of Neuropharmacology and Neurophysiology, Division of Neuroscience, The Bonol Academy of Science and Education, Chapel Hill, NC, USA.
2 International Scientific Information, Inc., Melville, NY, USA.
3 Center for Cognitive and Molecular Neuroscience, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic.

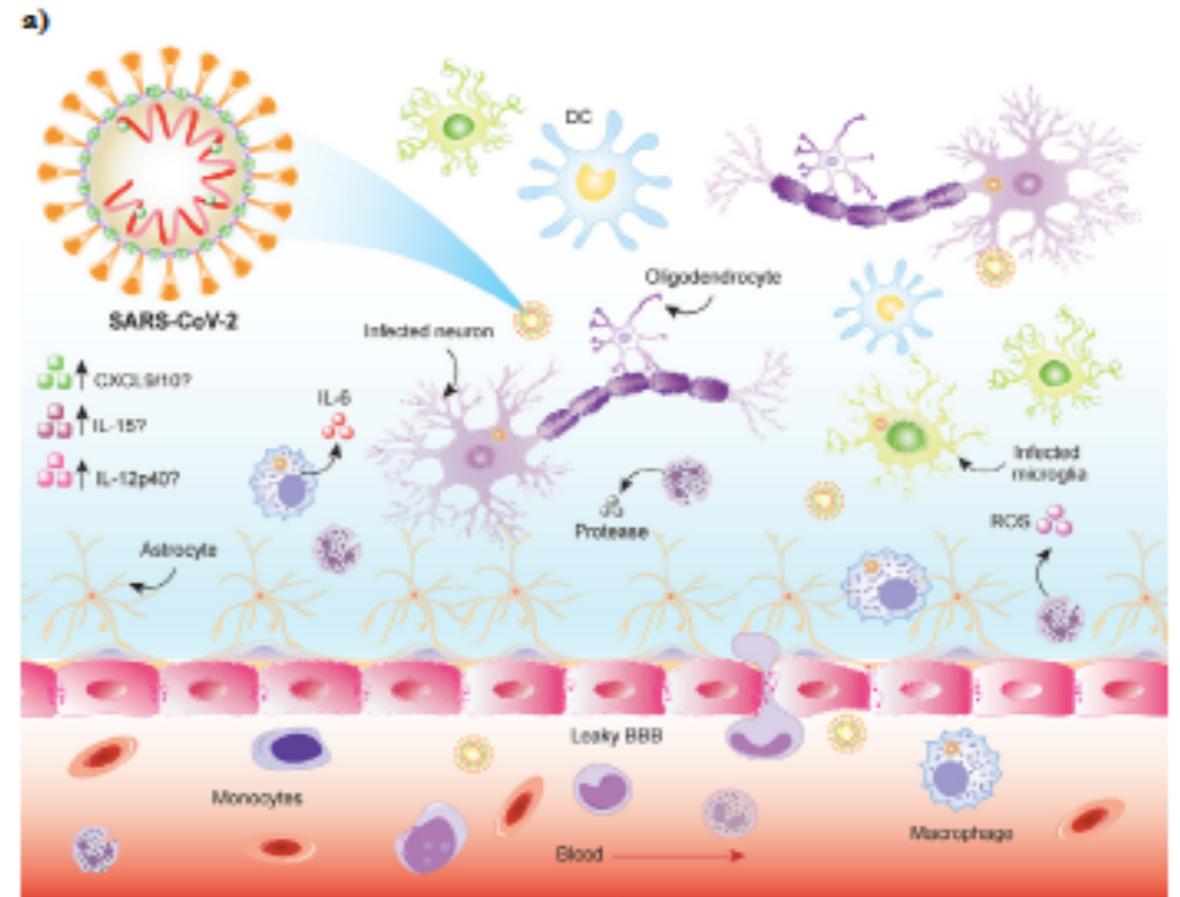
Neurology of COVID-19



editor
Alberto Priori

Milano University Press

Figure 1.2: Passage of SARS-CoV-2 through the Blood Brain Barrier triggering a neuroinflammation process



Meccanismi di passaggio del SARS CoV-2 attraverso la BEE:

Il recettore dell'ACE2 in grado di legarsi alla proteina spike del SARS CoV-2 è ampiamente espresso nelle cellule endoteliali della microvascolatura cerebrale

La proteina spike è in grado di danneggiare in vario modo l'integrità della BEE

La proteina spike può indurre una risposta infiammatoria a livello dell'endotelio microvascolare, cosa che modifica la funzione della BEE

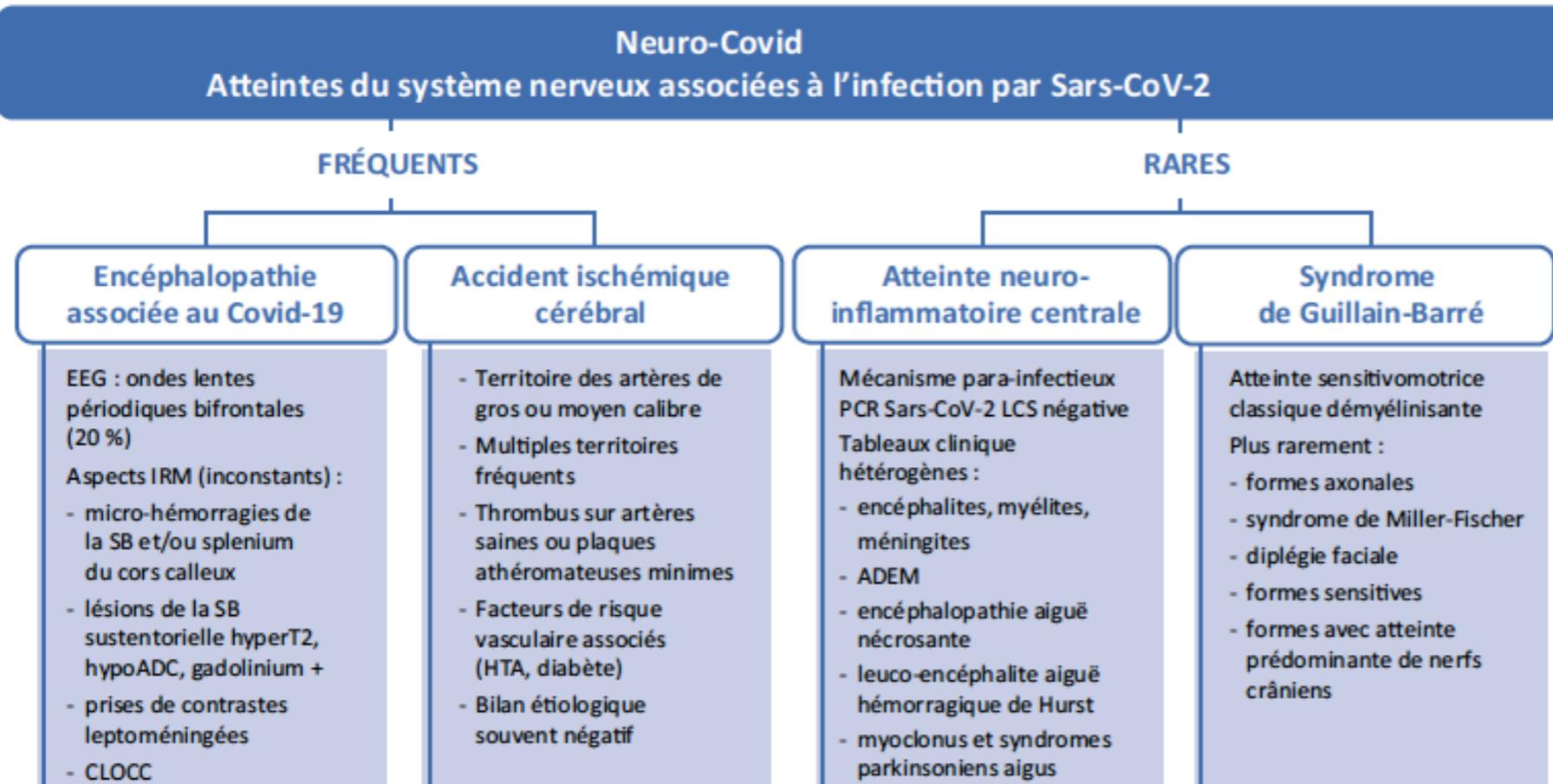
Il SARS CoV-2 è in grado così di entrare nel SNC inducendo modificazioni neurologiche precoci, microtrombosi fatali, ed encefalite

(Pezzini e Padovani, 2020; Tsai et al 2020)

Manifestations neurologiques au cours de l'infection par Sars-CoV-2

QUAND PARLER DE NEURO-COVID ?

Elodie Meppiel Service de neurologie, hôpital Delafontaine, centre hospitalier de Saint-Denis

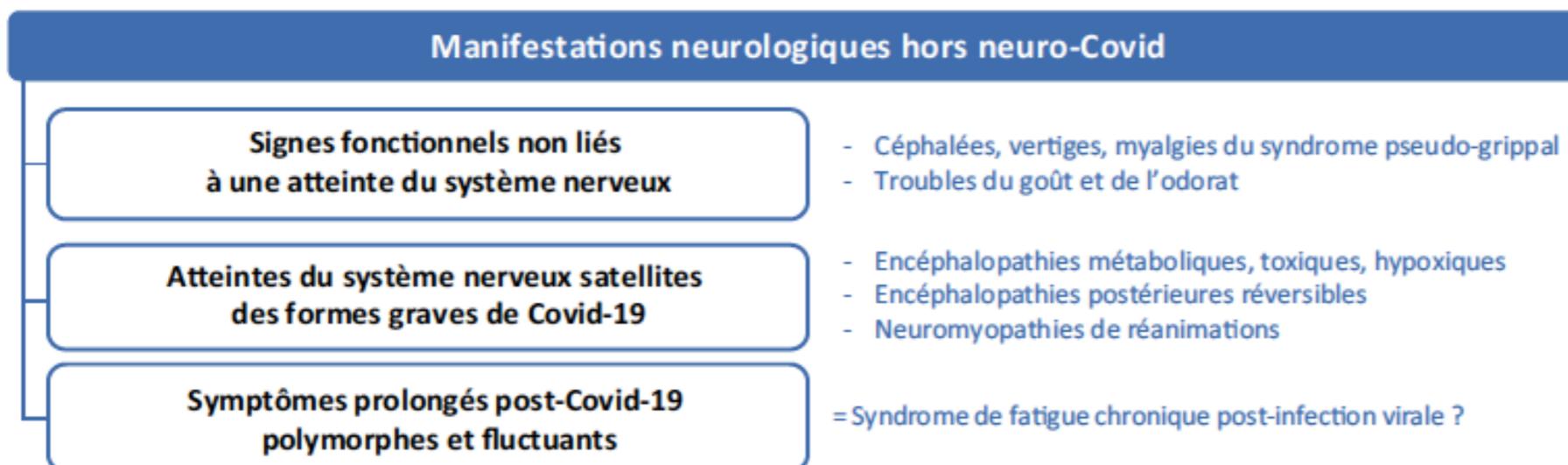


Si désigne par Neuro-Covid l'ensemble des affections du SN associées à l'infection par SARS-CoV-2

Ce groupe comprend des entités très variées, dont des affections cerebrovasculaires, encéphalopatie, troubles neuro-inflammatoires comme encéphalites, ADEM, myélites et syndromes de Guillain-Barré

La prévalence globale de ce type de troubles est évaluée à 9/1000 patients atteints de Covid-19, sans tenir compte de la gravité de la maladie.

Les affections neurologiques touchent 8-13% des patients hospitalisés et sont à l'origine d'un risque accru de mortalité (Eskandar et al 2021)



manifestazioni neurologiche in fase acuta

CEFALEA: può interessare circa un terzo dei pazienti. Vengono evocati meccanismi neuroinfiammatori; in alcune situazioni possibile coinvolgimento del rilascio macrofagico di citochine e chemiochine, presente in vari stadi della malattia

ANOSMIA E AGEUSIA: In uno studio di Wuhan (Mao et al, 2020) prevalenza del 5.6% e del 5.1% rispettivamente, mentre in uno studio italiano (Vaira et al 2020) il 19.4% dei pazienti ha mostrato una qualche forma di disfunzione chemosensoriale

ALTERAZIONE DELLA COSCIENZA: Nello studio di Wuhan del 2020 le alterazioni della coscienza sono state documentate nel 37% dei pazienti ospedalizzati. I meccanismi alla base di questo disturbo sono molteplici: varie forme di encefalopatia, , infezione diretta del parenchima cerebrale, crisi epilettiche, malattie demielinizzanti

ENCEFALOPATIA TOSSICA-DISMETABOLICA: la caratteristica clinica comune è rappresentata da disturbo dell'attenzione e dell'arousal, che si presenta come confusione, letargia, delirium e coma. Fattori predisponenti l'età avanzata, la presenza di comorbidità, una sottostante demenza o deterioramento cognitivo, la presenza di infezioni sistemiche, le situazioni carenziali, e la varia costellazione delle malattie metaboliche. La sepsi e la **tempesta infiammatoria citochinica** possono contribuire all'encefalopatia. Descritti casi di **encefalopatia posteriore reversibile**, in soggetti con ipertensione arteriosa severa ed insufficienza renale (Hernández-Fernández et al 2020)

ENCEFALITE: MERS-CoV, SARS-CoV-1 e potenzialmente SARS-CoV-1 possono invadere il SNC e causare un'encefalite. Tuttavia al momento mancano prove circa un diretto coinvolgimento della SARS-CoV-2. Sono descritti casi isolati tra cui quello di un paziente giapponese (Moriguchi et al 2020) presentatosi con cefalea, febbre e crisi epilettiche; in questo caso, una RM cerebrale ha mostrato restrizione della diffusione nel lobo temporale destro, un'atrofia dell'ippocampo e segni di ventricolite, e un'analisi del liquor ha permesso di documentare la presenza diretta di SARS-CoV-2.

I disordini neuroinfiammatori del SNC rappresentano il 4-10% delle manifestazioni neurologiche della pandemia, e si presentano sotto diverse forme:

- meningo-encefaliti, encefaliti limbiche, mieliti, meningiti
- forme para o postinfettive, come l'encefalite acuta disseminata (ADEM), l'encefalopatia acuta necrotizzante, e l'encefalopatia di Hurst
- mioclono generalizzato ed altri disturbi del movimento
- romboencefaliti

manifestazioni neurologiche in fase acuta

EPILESSIA: le crisi possono portare a un'alterazione della coscienza e sono state documentate in altre forme di infezione CoV. Crisi o stati di male subclinici sono stati riportati in circa il 10% di pazienti con *critical illness* (Lau et al 2006); in una recente serie di 304 pazienti con diagnosi di COVID-19 sono stati documentati solo 2 eventi di sospetta natura epilettica (Lu et al 2020): lo studio è però limitato dall'assenza di tecniche strumentali (EEG e neuroimaging) Crisi convulsive frequenti sono state descritte in un paziente nel corso dell'infezione con Covid-19 (Karimi et al 2020) ma resta un esempio aneddotico

STROKE ED EVENTI VASCOLARI: nello studio di Wuhan (Mao et al 2020) ben il 5% dei pazienti ospedalizzati per Covid-19 ha mostrato stroke di vario genere: eventi ischemici (11 casi), trombosi di un seno venoso cerebrale (1), ed emorragia intraparenchimale (1 caso). I pazienti con questo tipo di disturbo presentavano età più avanzata e manifestazioni Covid-19 più severe, maggior numero di fattori di rischio cardiovascolare, e livelli più elevati di indici di ipercoagulabilità (Li et al , 2020).

I pazienti più giovani non sono però esenti dal rischio di questi eventi, presentando in alcuni casi stroke dei grandi vasi (Oxley et al , 2020)

Le cause sono multifattoriali: la presenza di uno **stato di ipercoagulabilità** (elevati livelli di conta leucocitaria, proteina C reattiva, di d-dimero, di ferritina, e di LDH), la presenza di elevati indici di tipo infiammatorio, **l'invasione virale degli endoteli vascolari**, con conseguente danneggiamento vasale. In alcuni soggetti l'autopsia ha dimostrato vasculite sistemica e vasculite venulare cerebrale in casi di SARS di altro genere (Ding et al, 2003)

AIDP (GBS) - AMAN: si tratta di neuropatie periferiche ad insorgenza acuta con meccanismo immunomediato, spesso a breve distanza da un evento infettivo respiratorio o gastrointestinale, già documentate nell'infezione da SARS-Cov-1 (Tsai et al 2005), e nell'infezione da MERS-CoV (Kim et al 2017); è stata inizialmente descritta una serie di 5 pazienti italiani con Covid-19 che hanno presentato i primi disturbi neuropaterici dopo 5-10 giorni dall'inizio della sintomatologia virale (Toscano et al 2020). Ora sappiamo che questa malattia si presenta con caratteri più gravi del solito nei pazienti con Covid 19, rappresentando il 7-12% delle manifestazioni neurologiche della pandemia (Rifino et al 2020). Descritto anche 1 caso di variante di Miller -Fisher (Gutierrez-Ortiz et al 2020). Diagnosi differenziale aperta con eventuali **neuromiopatie da rianimazione**, possibili in pazienti sottoposti a lunghe permanenze nelle CRTI

MIELITE TRASVERSA ACUTA: un caso di mielite trasversa acuta è stata riportata a Wuhan (Zhao et al 2020), in un soggetto con paraplegia flaccida e livello D10, sottoposto ad immunoterapia

Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China

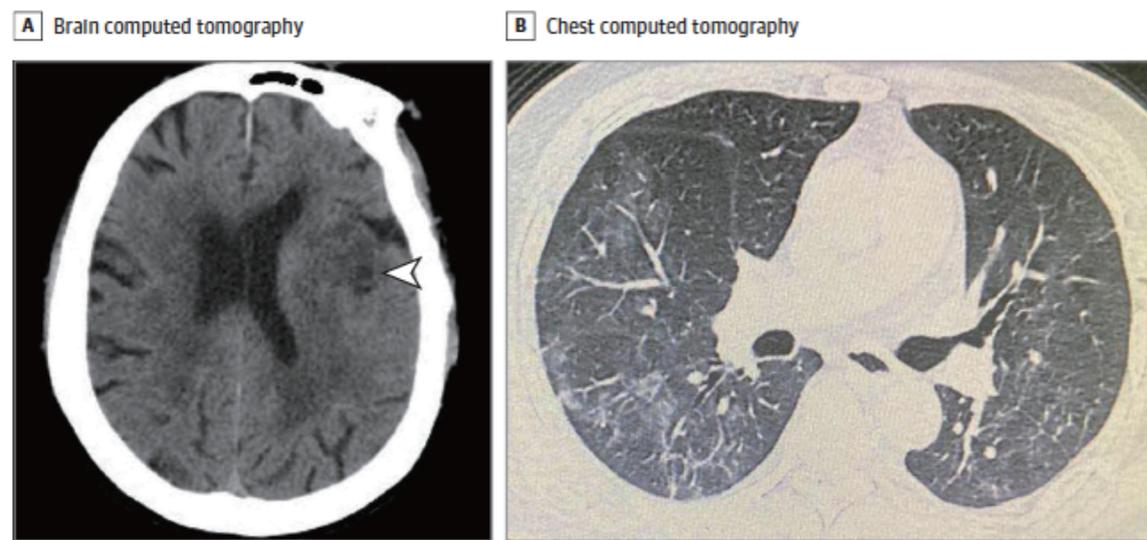
Ling Mao; Huijuan Jin; Mengdie Wang; Yu Hu; Shengcai Chen; Quanwei He; Jiang Chang; Candong Hong; Yifan Zhou; David Wang; Xiaoping Miao; Yanan Li, MD, PhD; Bo Hu, MD, PhD

Su **214** pazienti di età media 52,7 anni di cui 87 maschi, tutti affetti da SARS Covid-19, 126 (58.9%) hanno presentato un'infezione non grave, al contrario di 88 pazienti (41.1%) che hanno presentato una severa infezione con compromissione del tratto respiratorio.

Complessivamente 78 pazienti, ovvero il **36,4%**, ha presentato manifestazioni neurologiche.

Il gruppo dei pazienti con più severa compromissione infettiva ha presentato un maggior numero di manifestazioni neurologiche, tra cui malattie cerebrovascolari (5.7% vs 0.8%), alterazione della coscienza (14.8% vs 2.4%), e disturbi della funzione muscolare (19.3% vs 4.8%)

Figure. Representative Computed Tomography (CT) Images of a Patient With Coronavirus Disease 2019 With New Onset of Ischemic Stroke



A, Brain CT image 1 day after ischemic stroke. White arrowhead indicates the ischemic lesion. B, Chest CT image 1 day after ischemic stroke.

Table 5.1: Neuroimaging findings in COVID-19

	Description	Prevalence	Location	Imaging technique	Association
Macrovascular pathology	Ischemic stroke, lacunar stroke, cerebral venous thrombosis, brain parenchymal hemorrhage	0.9% to 8.6%	Brain hemisphere, basal ganglia, deep white matter	Noncontrast CT, CT angiography, MRI (DWI, FLAIR)	COVID-19 worsens the prognosis of ischemic stroke. Potential delay of diagnostic imaging due to patient isolation
White matter abnormalities	Nonconfluent white matter FLAIR hyperintensities	30% (selected patients)	Supratentorial WM, deep periventricular WM, splenium of corpus callosum, deep cerebellar WM, middle cerebellar peduncles	CT, MRI (FLAIR, DWI, T2-weighted)	Similar to an inflammatory demyelinating disease, such as acute disseminated encephalomyelitis or acute hemorrhagic leukoencephalitis
	Confluent white matter FLAIR hyperintensities	11% (selected patients)	Supratentorial WM	CT, MRI (FLAIR, DWI, T2-weighted)	Unclear pathogenesis. Severely ill patients, maybe post-hypoxic leukoencephalopathy or toxic-metabolic.
DWI abnormalities	b=1000 hyperintensities with low ADC values	Variable, low if ischemic stroke is excluded	Discrete foci in hemispheric WM, splenium of corpus callosum, globus pallidus	DWI, with ADC map	Hypoxic, toxic-metabolic, immune mediated injury patterns
SWI abnormalities	Round or ovoid foci of signal drop in GRE or SWI images, from punctate to a few millimeters	Variable, up to 74%	Splenium of the corpus callosum, juxtacortical U-fibers, and main white matter tracts	SWI, GRE	Found in more severe cases, and patients with worse prognosis
Pathological contrast-enhancement	Parenchymal or leptomeningeal contrast enhancement	Variable	Hemispheric WM, leptomeninges, cranial nerves, lumbar nerve roots	Post contrast T1-weighted, FLAIR images	Breakdown of the blood-brain barrier from various insults
Encephalitis-like abnormalities	FLAIR hyperintense lesions in gray and white matter, with variable diffusion restriction and contrast enhancement	Few case reports	Mesial temporal lobe, diffuse subcortical and deep WM	FLAIR, DWI, Post contrast T1-weighted, FLAIR	Similar to limbic encephalitis or ADEM

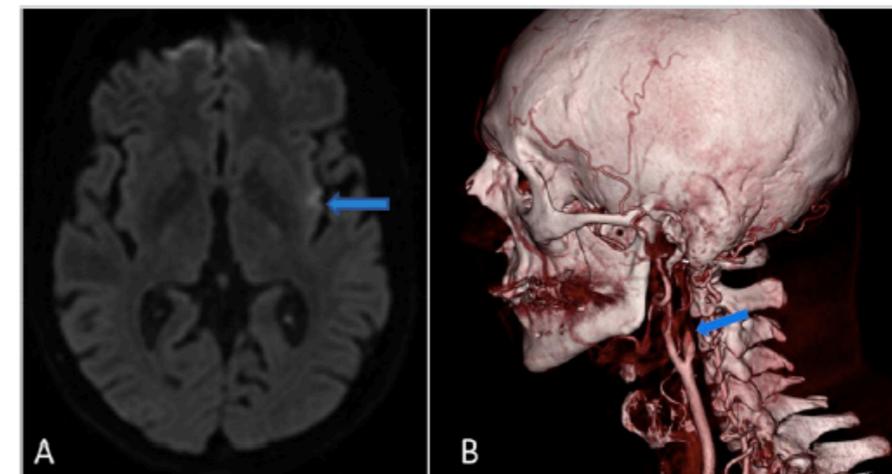
CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, DWI: diffusion-weighted imaging, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery, SWI: susceptibility-weighted imaging, WM: white matter, ADEM : acute disseminated encephalomyelitis.

Figure 5.1: 52 yo female COVID-19 patient with anosmia



FLAIR coronal scan shows thinning and T2-hyperintensity in the bilateral olfactory bulbs (arrows)

Figure 5.2



A: FLAIR axial scan shows a small acute ischemic lesion (blue arrow) in the left insular cortex in a previously healthy 33 yo man. B: Sagittal contrast-enhanced CT of the epi-aortic vessels shows dissection (blue arrow) of the cervical segment of the ipsilateral internal carotid.

Table 1. Characteristics of the Patients with Covid-19 and ARDS.*

Variable	All Patients (N= 58)
Sedation for ARDS	
Midazolam	
No. of patients (%)	50 (86)
Days of treatment	
Median	4
Interquartile range	4–7
Propofol	
No. of patients (%)	27 (47)
Days of treatment	
Median	0†
Interquartile range	1–6
Sufentanil	
No. of patients (%)	58 (100)
Days of treatment	
Median	8
Interquartile range	4–12
Neurologic signs — no./total no. (%)	49/58 (84)
Temperature >38.5°C at time of clinical examination	8/49 (16)
Positive findings on CAM-ICU‡	26/40 (65)
Agitation	40/58 (69)
Corticospinal tract signs	39/58 (67)
Dysexecutive syndrome	14/39 (36)
Brain MRI — no./total no. (%)	
Leptomeningeal enhancement	8/13 (62)
Perfusion abnormalities	11/11 (100)
Cerebral ischemic stroke	3/13 (23)§
CSF analysis — no./total no. (%)¶	
Oligoclonal bands with the same pattern in serum	2/7 (29)
Elevated CSF IgG and CSF protein levels	1/7 (14)
Low albumin level	4/7 (57)
Negative RT-PCR for SARS-CoV-2 in CSF	7/7 (100)

> N Engl J Med. 2020 Jun 4;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15.

Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection

Julie Helms¹, Stéphane Kremer¹, Hamid Merdji¹, Raphaël Clere-Jehl¹, Malika Schenck¹, Christine Kummerlen¹, Olivier Collange¹, Clotilde Boulay¹, Samira Fafi-Kremer¹, Mickaël Ohana¹, Mathieu Anheim¹, Ferhat Meziani²

Serie osservazionale di 58 pazienti su 64 ammessi in ospedale per ARDS da Covid-19.

- 7 pazienti avevano presentato in precedenza TIA, MCI o epilessia
- 8 pazienti hanno presentato segni neurologici già al momento dell'ingresso in ospedale (14%)
- **Agitazione psicomotoria** è stata riscontrata in 40 pazienti (67%) dopo sospensione del blocco neuromuscolare
- In 39 pazienti (67%) sono stati rilevati segni obiettivi di **danno delle vie cortico-spinali**
- 15 su 45 pazienti dimessi all'epoca dello studio (33%) hanno presentato **una sindrome disesecutiva** consistente in deficit dell'attenzione, disorientamento e deficit dei movimenti complessi su comando
- In 13 pazienti è stata praticata una RM cerebrale, a causa di segni di encefalopatia. In 3 casi vi è stata evidenza di aree ischemiche acute e subacute; in 8 casi si è registrato un incremento degli spazi leptomeningei e in tutti gli 11 casi pervenuti alle tecniche di perfusione si è registrata **un'ipoperfusione bilaterale fronto-temporale**
- L'EEG ha permesso di documentare in 1 paziente su 8 la presenza di rallentamenti aspecifici bifrontali



Communication

Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification

César Fernández-de-las-Peñas ^{1,*} , Domingo Palacios-Ceña ^{1,*} , Víctor Gómez-Mayordomo ² ,
María L. Cuadrado ^{2,3} and Lidiane L. Florencio ¹

¹ Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Physical Medicine and Rehabilitation, Universidad Rey Juan Carlos (URJC), 28922 Madrid, Spain; lidiane.florencio@urjc.es

² Department of Neurology, Hospital Clínico San Carlos, 28040 Madrid, Spain; vicmayordomo@gmail.com (V.G.-M.); mlcuadrado@med.ucm.es (M.L.C.)

³ Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

* Correspondence: cesar.fernandez@urjc.es (C.F.-d.-L.-P.); domingo.palacios@urjc.es (D.P.-C.)

Abstract: The pandemic of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) has provoked a second pandemic, the “long-haulers”, i.e., individuals presenting with post-COVID symptoms. We propose that to determine the presence of post-COVID symptoms, symptoms should appear after the diagnosis of SARS-CoV-2 infection; however, this situation has some problems due to the fact that not all people infected by SARS-CoV-2 receive such diagnosis. Based on relapsing/remitting nature of post-COVID symptoms, the following integrative classification is proposed: potentially infection related-symptoms (up to 4–5 weeks), acute post-COVID symptoms (from week 5 to week 12), long post-COVID symptoms (from week 12 to week 24), and persistent post-COVID symptoms (lasting more than 24 weeks). The most important topic is to establish the time reference points. The classification also integrates predisposing intrinsic and extrinsic factors and hospitalization data which could promote post-COVID symptoms. The plethora of symptoms affecting multiple systems exhibited by “long-haulers” suggests the presence of different underlying mechanisms.

Le **sequele** dell'infezione da Covid-19 rappresentano un fenomeno in espansione e necessitano di una classificazione

Viene riferita una pletera di sintomi: neurocognitivi, autonomici, respiratori, muscolo-scheletrici, gastrointestinali, psicologici, ageusia, anosmia/parosmia, rash cutaneo, ecc.

Il 50-70% dei pazienti ospedalizzati per Covid-19 mostreranno sintomi post-Covid- a tre mesi dalla dimissione (Carfi et al 2020; Nehme et al 2020)

“Long Covid” è un termine generico che si riferisce ai soggetti che, pur guariti dal Covid-19, continuano a mostrare sintomi oltre il limite che ci si dovrebbe aspettare; secondo la definizione delle linee guida internazionali (NICE, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royal College of General Practitioners*) il long Covid viene così definito: ***“Signs and symptoms developed during or following a disease consistent with Covid-19 and which continue for more than four weeks but they are not explained by alternative diagnosis”***

In base alla cornice temporale in cui si sviluppano (o persistono) sintomi, è stata proposta questa classificazione:

Fase di transizione: sintomi potenzialmente associati con la fase acuta, presenti fino a 4-5 settimane

Fase 1: sintomi acuti post-Covid, presenti dalla 5a alla 12a settimana

Fase 2: sintomi “long” post-Covid, presenti dalla 12a alla 24a settimana

Fase 3: sintomi post-Covid persistenti, presenti oltre la 24a settimana

Tra i sintomi long e persistenti appare chiara una differenza prognostica, peggiore per i persistenti, in cui è intuibile il pericolo di una cronicizzazione

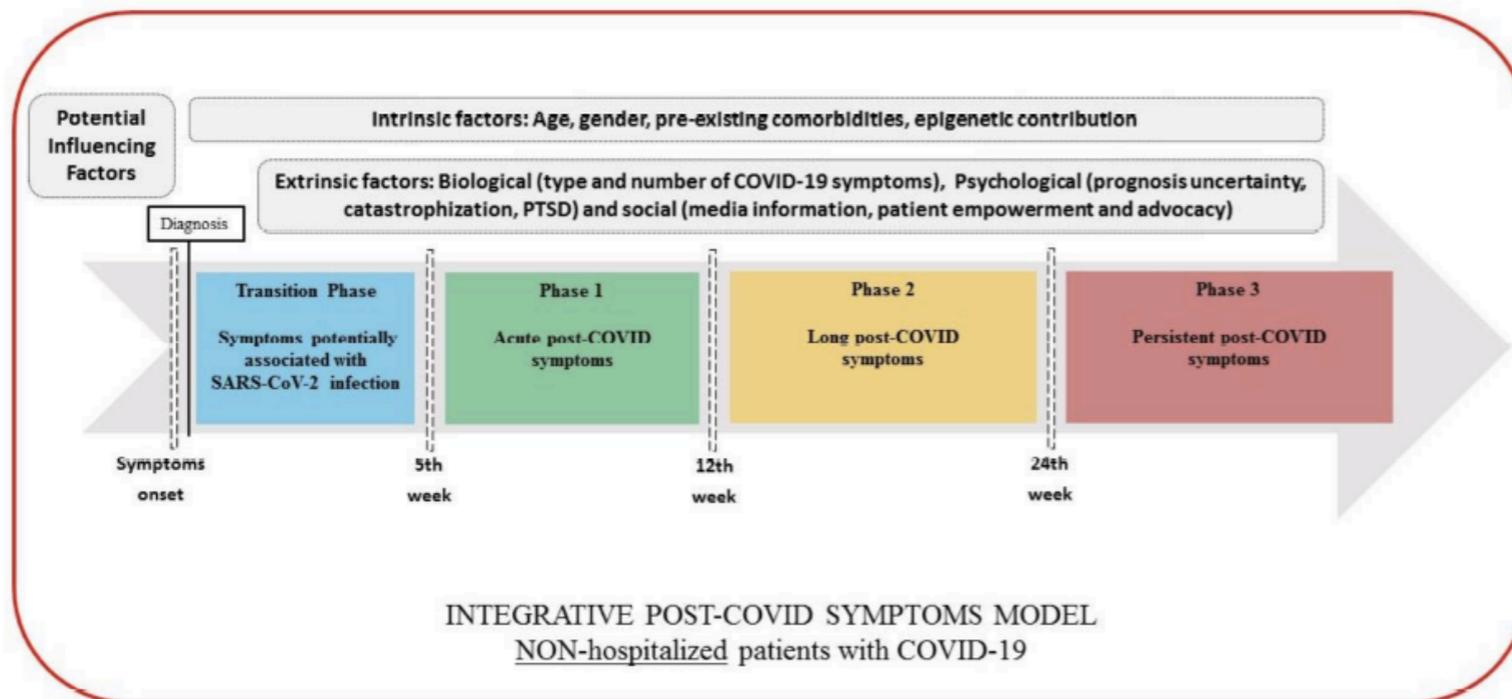


Figure 1. Integrative post-COVID symptoms model in non-hospitalized patients showing transition phase (blue), and phases 1 (green), 2 (yellow), and 3 (red) of post-COVID symptoms. PTSD: post-traumatic stress disorder.

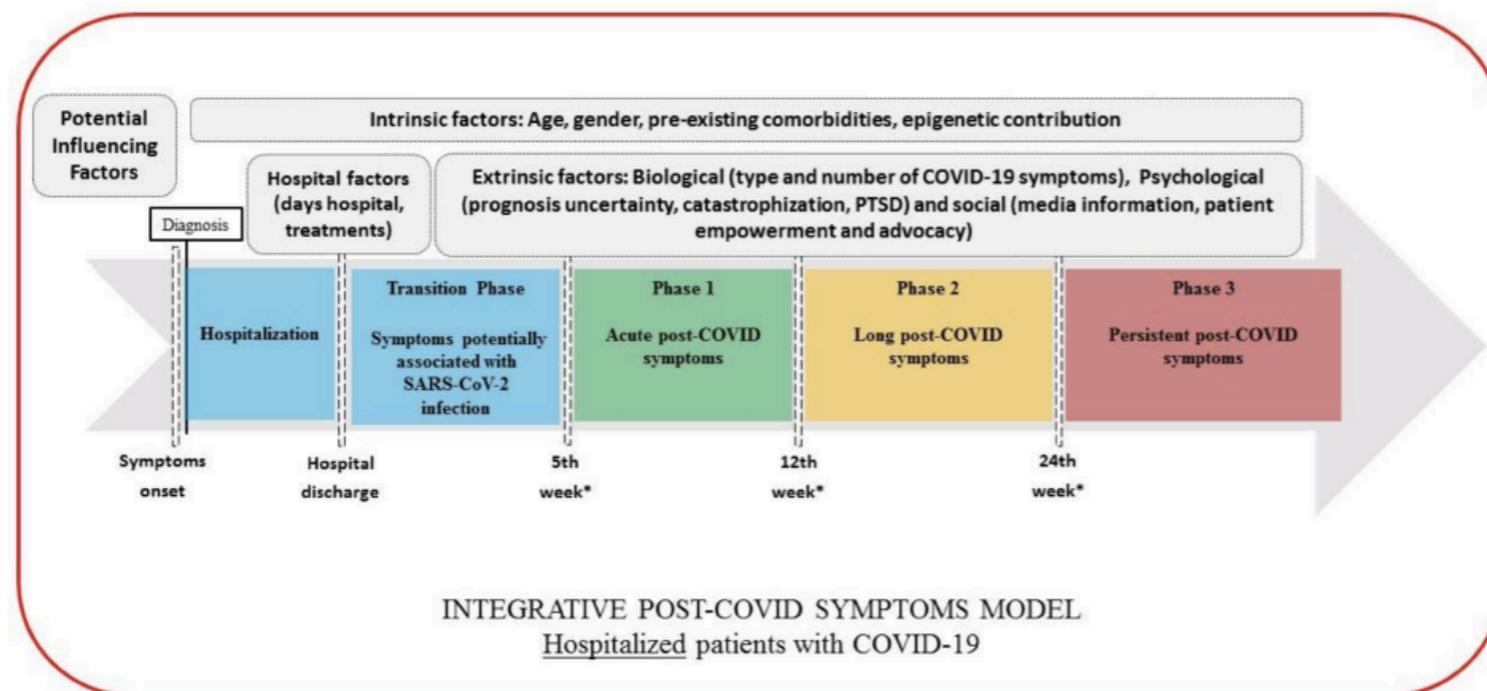


Figure 2. Integrative post-COVID symptoms model in hospitalized patients showing transition phase (blue), and phases 1 (green), 2 (yellow), and 3 (red) of post-COVID symptoms. PTSD: post-traumatic stress disorder.

Secondo la proposta del NIHR - *National Institute for Health Research* (Mahase E, 2020) le persone che sperimentano un “*Long-Covid*” **potrebbero in realtà presentare quattro differenti sindromi**, come la sindrome successiva a cure intensive (*Post-intensive Care Syndrome*), la sindrome da fatica post-virale, la sindrome da danno permanente d’organo e una sindrome propriamente detta *long-term Covid* (comprensiva di fase *long* e fase persistente post-Covid)

Symptoms, complications and management of long COVID: a review

Olalekan Lee Aiyegbusi^{1,2,3,4,5} , Sarah E Hughes^{1,2,3} , Grace Turner^{1,2},
Samantha Cruz Rivera^{1,2,4}, Christel McMullan^{1,2}, Joht Singh Chandan¹, Shamil Haroon¹,
Gary Price², Elin Haf Davies⁶, Krishnarajah Nirantharakumar^{1,7}, Elizabeth Sapey^{8,9} and
Melanie J Calvert^{1,2,3,4,5,10} ; on behalf of the TLC Study Group

FATTORI DI RISCHIO

Tra i pazienti con infezione da Covid-19 circa 1 soggetto su 10 sperimenta sintomi oltre le 12 settimane di malattia

I pazienti con “long-Covid” presentano **vari sintomi**: fatica (47%), dispnea (32%), mialgia (25%) dolore articolare (20%), cefalea (18%), tosse (18%), dolore toracico (15%), alterazioni dell’odorato (14%) e del gusto (7%), diarrea (6%)

Altri sintomi sono **deficit cognitivo**, “brain fog”, perdita di memoria, disturbi del sonno, palpitazioni e secchezza delle fauci

La presenza di più di 5 sintomi nella prima settimana di malattia si correla con lo sviluppo di long-Covid, senza relazione con differenze d’età o di genere (Sudre et al 2020)

L’età più avanzata, il genere femminile, la necessità di ospedalizzazione all’esordio della malattia, la comparsa di dispnea precoce, la necessità di ossigenoterapia, il dolore toracico, anomalie rilevate all’auscultazione toracica, il carico di sintomi durante la fase acuta e la presenza di comorbidità (ad es ipertensione arteriosa e COPD) sono in rapporto **con un rischio accresciuto di sviluppo di sintomi persistenti**

La presenza di preesistente ipertensione arteriosa, di condizioni richiedenti ossigenoterapia e di pneumopatia cronica è in relazione con lo sviluppo di sintomi “long-term”

Le sequele neurologiche e psichiatriche



REVIEW ARTICLES

e-ISSN 1643-3750

© Med Sci Monit, 2020; 26: e928996

DOI: 10.12659/MSM.928996

Received: 2020.10.05
Accepted: 2020.10.18
Available online: 2020.10.21
Published: 2020.11.01

Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABCDEF 1 Fuzhou Wang
ABCDEF 2 Richard M. Kream
ABCDEF 2,3 George B. Stefano

1 Group of Neuroparmacology and Neurophysiology, Division of Neuroscience, The Bonoi Academy of Science and Education, Chapel Hill, NC, U.S.A.
2 International Scientific Information, Inc., Melville, NY, U.S.A.
3 Center for Cognitive and Molecular Neuroscience, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry 106 (2021) 110159



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp



The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses

Jorge Lucas de Sousa Moreira^a, Sarah Maria Bacurau Barbosa^a, Jacyanne Gino Vieira^a, Nicolly Castelo Branco Chaves^a, Esther Barbosa Gonçalves Felix^a, Pedro Walisson Gomes Feitosa^a, Italo Silva da Cruz^b, Cláudio Gleidiston Lima da Silva^a, Modesto Leite Rolim Neto^{a,*}

^a School of Medicine, Federal University of Ceará (UFCE), Fortaleza, Ceará, Brazil

^b School of Medicine of Azevedo do Norte - FMJ/Estado, Brazil

Heneka et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2020) 12:69
<https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>

Alzheimer's
Research & Therapy

VIEWPOINT

Open Access

Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease



Michael T. Heneka^{1,2,3*}, Douglas Golenbock², Eicke Latz^{2,3,4}, Dave Morgan⁵ and Robert Brown⁶

Symptoms	
Musculoskeletal	Joint pain (arthralgia) ^{13-16,18,19,21,23-25,27,29,30,35,e}
	Muscle pains (myalgia) ^{3,4,13-15,19,21,23,24,26,29,30,35,f}
Neuro-psychological	Memory loss (amnesia) ^{13,16,18,20,22,26,27,36}
	Difficulty thinking/inability to concentrate ^{18,20,22} /brain fog/cognitive impairment ^{3,36} /disorientation ^{13,16,18,24,29} /delirium ⁴
	Sleep disorders such as insomnia ^{13,16,18-20,23,28,30,35,36}
	Visual disturbances ^{13,21,25,27,29}
	Anxiety and depression ²² /anxiety ^{16,19,25,28,g}
	Depression ^{25,28}
	Mood change ²⁶
	Thoughts of self-harm ²² /suicide ²⁸
	Neuralgia/neuropathy ^{13,26} /needle pains in arms and legs (paraesthesia)/tingling ^{18,36}
	Tremors ²⁶
Seizures ²⁹	

Uno studio condotto in Turchia (Poyraz et al 2021) sullo stato di salute mentale a otto settimane di distanza dall'esordio di malattia in un gruppo di 284 pazienti, ha documentato la presenza di **un disturbo post-traumatico da stress** (PTSD) di grado da moderato a severo in un quarto del campione, e di **sintomi depressivi** nel 40% circa degli esaminati. Con scale specifiche è stata documentata l'esistenza di uno o più **propositi suicidiari** nel 7% dei pazienti

La presenza di sintomi psichiatrici, come ansietà, depressione, PTSD, e ideazione suicidiaria è di fatto uno degli aspetti più inquietanti del long-Covid. E' molto importante che il paziente con sintomi di questo tipo venga identificato precocemente e che venga messa a sua disposizione un percorso psicoterapeutico atto allo scopo



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological
Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp



The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses

Jorge Lucas de Sousa Moreira^a, Sarah Maria Bacurau Barbosa^a, Jacyanne Gino Vieira^a,
Nicolly Castelo Branco Chaves^a, Esther Barbosa Gonçalves Felix^a,
Pedro Walisson Gomes Feitosa^a, Italo Silva da Cruz^b, Cláudio Gleidiston Lima da Silva^a,
Modesto Leite Rolim Neto^{a,*}

^a School of Medicine, Federal University of Ceará (UFCA), Fortaleza, Ceará, Brazil

^b School of Medicine of Jussara do Norte - FMJ/Estácio, Brazil

Disturbi psichiatrici

Depressione: I livelli di proteina C-reattiva, di ferritina e di IL-6 correlano con uno stato iperinflammatorio e con lo sviluppo di sintomi depressivi (Rogers et al 2020)

Ansia: alla base di un associato, spesso severo, disturbo del sonno

Disturbo post-traumatico da stress: la prevalenza del disturbo a Wuhan ha raggiunto il 7% (Liu et al 2020)

Psicosi: evidenze documentano che dallo 0.9 al 4% della popolazione affetta da SARS-CoV-2 ha infezione da coronaravirus sviluppa psicosi (Dinakaran, 2020)

Delirium: circa il 20-30% dei pazienti ospedalizzati si presentano con episodi di delirium o di generiche alterazioni dello stato mentale (Helms et al 2020, Mao et al 2020) Caratterizzato spesso da presenza di mioclono multifocale. Presenza sia di forme iperattive che di forme con sonnolenza e con alterazione dello stato di coscienza



Research Paper

Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study

Yiping Lu, MD^{a,1}, Xuanxuan Li, MD^{a,1}, Daoying Geng, MD, Prof^{a,1}, Nan Mei, MD^{a,1}, Pu-Yeh Wu, PhD^b, Chu-Chung Huang, PhD^c, Tianye Jia, PhD^d, Yajing Zhao, MD^a, Dongdong Wang, MD^a, Anling Xiao, MD, Prof^{e,**}, Bo Yin, PhD, Prof^{a,*}

Studio effettuato su 60 soggetti guariti da Covid-19 (età media 45.8), di cui 41 affetti nel corso della malattia da disturbi neurologici di vario grado, sottoposti a tensore di diffusione (DTI) e sequenze T1WI ad alta risoluzione-3D.

Lo studio rivela, attraverso il calcolo di alcuni parametri (anisotropia frazionale (FA), diffusività media (MD), diffusività assiale (AD), e diffusività radiale (RD) oltre che della voxel-based morphometry (VBM), **un possibile danneggiamento della microstruttura e dell'integrità cerebro-funzionale anche nelle fasi di “guarigione” dall'infezione**, e suggerisce la presenza di un **substrato anatomico** come base delle conseguenze long-term dell'infezione da Covid-19

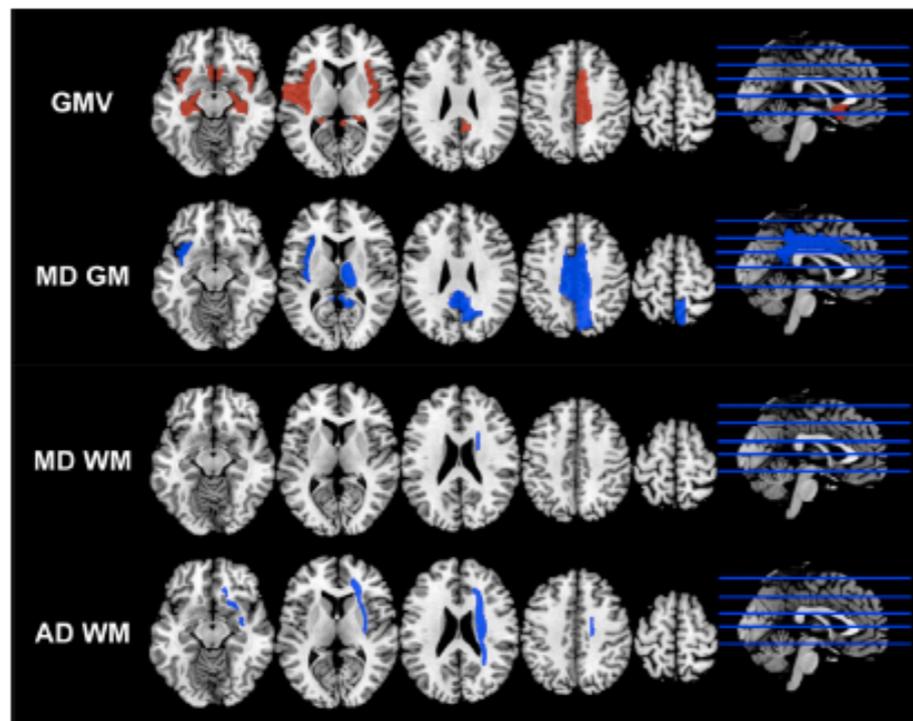


Figure 2. The regions with statistically significant differences in the volumes and diffusion indices of the COVID-19 group compared with the control group. The regions with relative higher mean values in the COVID-19 group were marked as red, and the regions with relative lower mean values in the COVID-19 group were marked as blue. GMV: gray matter volume; MDGM: mean diffusivity of gray matter; MD WM: mean diffusivity of white matter; AD WM: axial diffusivity of white matter.

Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of 'long COVID-19 syndrome'?

Mina M Raahimi,¹ Alice Kane,² Christopher EG Moore,³ Ahmad W Alareed³

Descrizione di un caso di un paziente di 46 anni, di sesso maschile, che si presenta con dolorabilità e perdita di sensibilità ad entrambi gli arti inferiori 53 giorni dopo una polmonite da Covid-19.

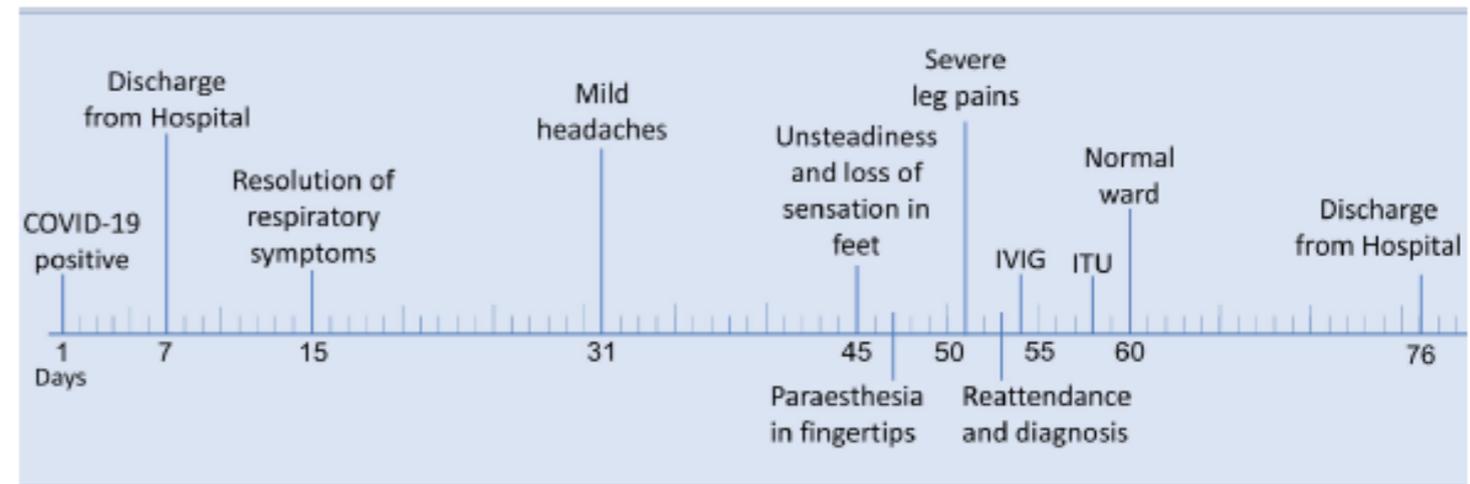
Il disturbo si aggrava rapidamente con la comparsa di un deficit di forza a livello degli arti, del viso e dei muscoli respiratori, situazione che richiede un'assistenza rianimatoria.

In accordo con una diagnosi di sindrome di Guillain-Barré o AIDP, l'esame del liquor mostra una dissociazione albumino-citologica e gli studi di conduzione nervosa supportano la diagnosi di poli-radicoloneurite demielinizzante

La notevole latenza tra il disturbo neurologico e l'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe suggerire un meccanismo patogenetico post-infettivo di tipo immuno-mediato, piuttosto che parainfettivo

	Results	Reference values
CSF total protein	1.27	0.15–0.45 g/L
CSF glucose	4.0	mmol/L
Cell count CSF	<2 WBC / μ L 189 RBC / μ L 9 RBC / μ L	Bottle 1 and 3 Bottle 1 Bottle 3
Microscopy	Organisms not seen	
CSF culture	Sterile after 48 hours incubation	

There is a clear albumino-cytologic dissociation.
CSF, cerebrospinal fluid; RBC, Red blood cells; WBC, White blood cells.



Learning points

- ▶ Guillain-Barré syndrome (GBS) is a rare but recognised late complication of acute infection including following SARS-CoV-2. In our case, onset was relatively late compared with other reports.
- ▶ In acute presentations of GBS with recent influenza-like or respiratory symptoms, COVID-19 serology could be considered to investigate the causative aetiology.
- ▶ Long COVID-19 may share an immune-related pathology similar to the pathophysiology in GBS.
- ▶ Patients need vigilant monitoring for disease progression: particularly respiratory function (frequent forced vital capacity monitoring).
- ▶ Pain and paraesthesia may precede muscle weakness in GBS.

A LUNGHISSIMA DISTANZA..

L'elevata espressione di recettori ACE2 in ampie regioni dell'encefalo determina la formazione di un iniziale target non solo per le prime fasi dell'infezione, ma anche per lo sviluppo successivo di **disturbi neurodegenerativi**

Demenza di Alzheimer: risposte neuro-infiammatorie, perdita neuronale e alterazioni sinaptiche rappresentano le basi strutturali della demenza di Alzheimer e l'infezione da coronavirus potrebbe verosimilmente **accelerare questi processi**. La reazione citotossica causata dallo sbilanciamento tra risposta glutammatergica e GABAergica rappresenta un meccanismo alla base della perdita neuronale e del successivo danno tessutale cerebrale. La simultanea espressione dell'ACE2 nei neuroni glutammatergici e GABAergici espone questi sistemi recettoriali a un danno da coronavirus. Inoltre i meccanismi di diffusione trans-sinaptica del coronavirus attraverso flussi assonali retrogradi e anterogradi fanno sì che il virus possa infiltrare lentamente e diffusamente l'intero cervello, promuovendo modificazioni croniche e neurodegenerative anche mesi o anni dopo l'infezione acuta

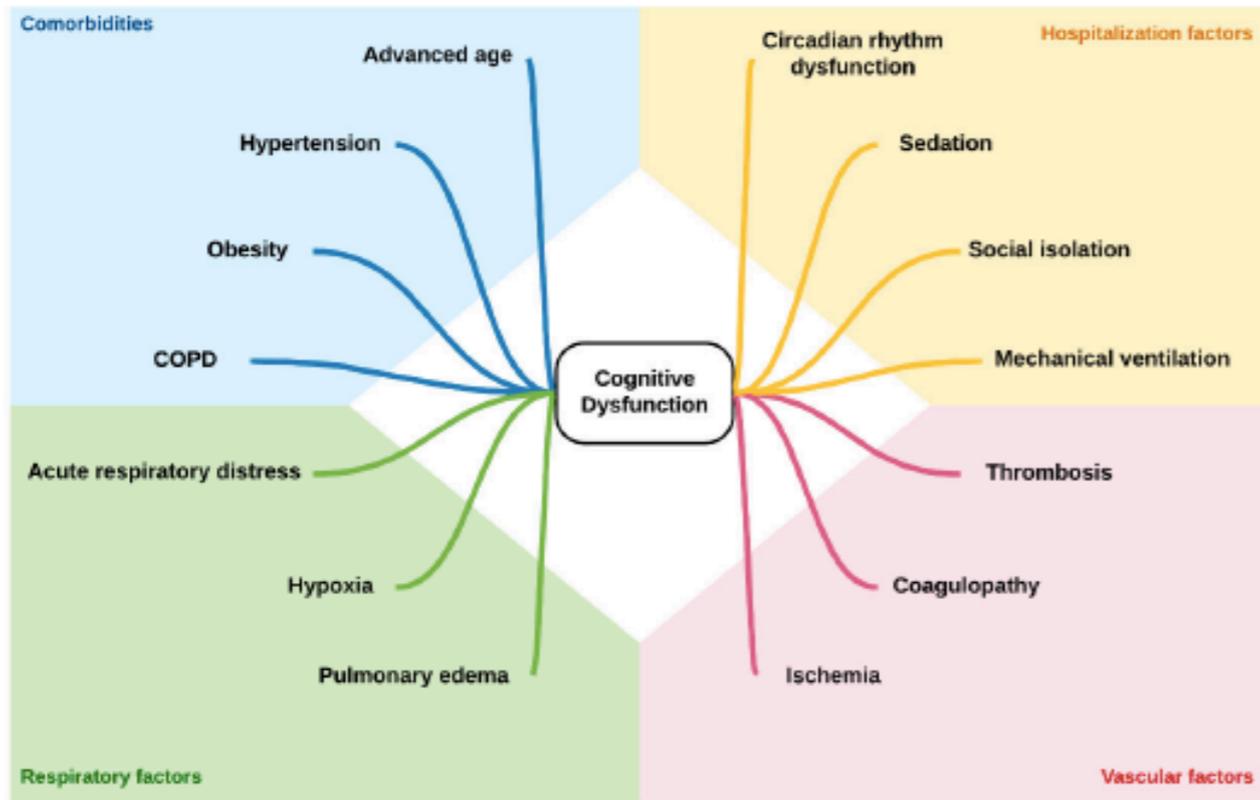
Malattia di Parkinson: nonostante non vi siano prove certe a conforto di una possibile relazione tra infezione da coronavirus e successiva comparsa di un morbo di Parkinson l'abbondante presenza di ACE2 in differenti aree del sistema nervoso centrale potrebbe essere alla base di un link di questo tipo. L'infezione da coronavirus potrebbe causare o accelerare un morbo di Parkinson. D'altro canto, iposmia e anosmia oltre che essere segni precoci di infezione da coronavirus sono anche segni spesso presenti nelle fasi iniziali o prodromiche del morbo di Parkinson (Ponsen et al 2004).

Sclerosi multipla: vi sono alcune similarità tra infezione da COVID-19 e la sclerosi multipla. La presenza della cosiddetta tempesta citochinica causata dal SARS-CoV-2 può essere il fattore iniziale per **la determinazione di un danno neuro-infiammatorio** del sistema nervoso centrale (Kempuraj et al 2020)

Inoltre, la SARS-CoV-2 può causare demielinizzazione nell'encefalo e nel midollo spinale (Zanin et al 2020), e vi sono a supporto lavori di case report mostrandoti come l'infezione da coronavirus si possa associare a sintomi simili a quelli della sclerosi multipla (Palao et al et al 2020)



Figure 12.1: Factors contributing to long-term cognitive dysfunction in COVID-19 survivors



COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Mentre sintomi neurologici possono affacciarsi in vario modo durante le fasi acute dell'infezione da Covid-19, poco si conosce circa le possibili conseguenze long-term dell'infezione

Ci sono quattro principali strade attraverso cui il Covid—19 può avere un effetto negativo sul SNC: encefalite virale diretta, infiammazione sistemica; disfunzione degli organi periferici; modificazioni cerebrovascolari.

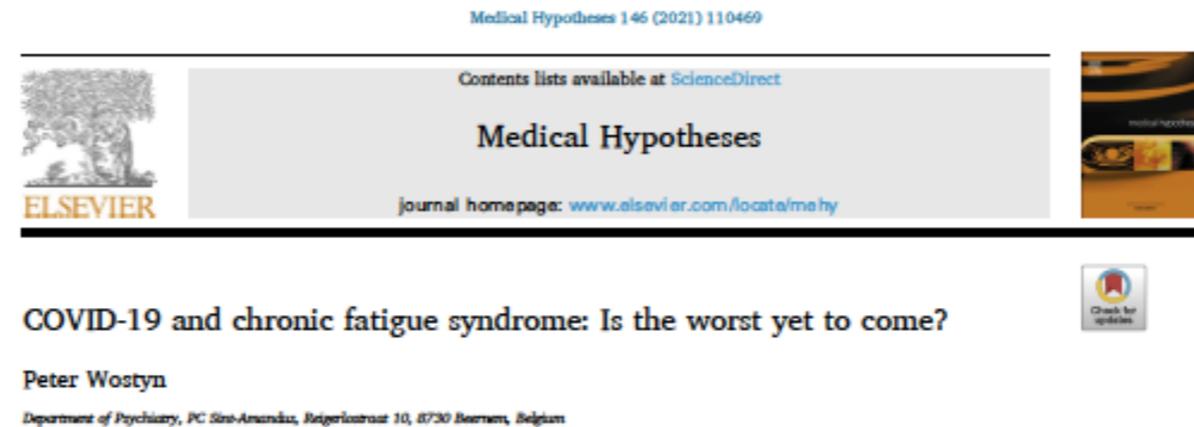
Ognuna di queste situazioni o una combinazione di esse, possono determinare le condizioni per lo sviluppo di conseguenze neurologiche a lungo termine, sia aggravando condizioni già esistenti che determinando una situazione inedita

Il fatto stesso che **l'infiammazione sistemica possa promuovere declino cognitivo e malattie neurodegenerative** (Iwashyna et al 2010), rende possibile anche nei sopravvissuti all'infezione da Covid-19 un'eventuale successiva evoluzione neurodegenerativa

L'ARDS, e la ventilazione cronica che ne consegue sono riconosciuti fattori di rischio per sviluppo di declino cognitivo.

Fattori come il l'infiammosoma NLRP3, attivato dall'ORF3a del Covid-19, generano l'attivazione della cascata che porta all'accumulo di proteine anomale come la **beta- amiloide**

Sindrome da fatica cronica: il peggio deve arrivare?



Una sindrome cronica caratterizzata da fatica cronica, mialgie diffuse, depressione dell'umore e disturbi del sonno è stata già descritta dall'infezione da SARS emersa nel Sudest asiatico nel 2003.

Ora tale sintomatologia compare anche nei pazienti con pregressa infezione da SARS CoV-2. Si è osservato che il 69% di un gruppo di pazienti ospedalizzati ha presentato sintomi di fatica cronica dopo la dimissione (Mandal et al, 2020). Secondo altri studi (Perrin et al, 2020) quote consistenti di pazienti presenterebbero come sequele a distanza sintomi di “encefalomielite mialgica” con il solito corredo di fatica cronica, mialgie, depressione e insonnia.

Secondo il lavoro di Wostyn questa sequela originerebbe da un danno ai neuroni sensori-olfattori, che a sua volta determinerebbe un'accresciuta resistenza al riassorbimento di liquor; ciò determinerebbe una successiva congestione del sistema glinfatico e conseguente accumulo di sostanze tossiche nel SNC

CONCLUSIONI:

In proporzioni non trascurabili di pazienti con pregressa infezione da Covid-19, esistono sequele di tipo neurologico

I meccanismi di invasione del SNC da parte dei virus Covid-19 sono molteplici, in primis quelli legati alla permeabilità dell'endotelio a livello della BEE e al conseguente ingresso di Covid-19 nel SNC

In alcuni soggetti è ipotizzabile - ma non certa - la possibile evoluzione verso malattie neurodegenerative

Una comprensione più completa dei meccanismi alla base di questi fenomeni permetterebbe una più esatto inquadramento nosologico e un approccio terapeutico più mirato