Malattia da Covid-19 e disturbi neurologici

Potenziali meccanismi biopatologici ed evoluzione clinica

Dalla sua scoperta a Wuhan, in Cina, alla fine del 2019, la malattia da Covid-19 ha provocato milioni di morti ed una pressione senza precedenti sui sistemi sociali, economici e sanitari in tutto il mondo. La malattia è associata anche a disturbi sia acuti che cronici che colpiscono il sistema nervoso

a cura di: **Pasquale De Luca**[1]
con la collaborazione di: **Antonio De Luca**[1], **Marco Sperandeo**[2], **Giovanni Basile**[3], **Vito Sollazzo**[1], **Paride Morlino**[1], **Mario Benvenuto**[4], **Angelo Benvenuto**[1]

Premesse

I disturbi neurologici acuti che colpiscono i pazienti con Covid-19 variano ampiamente da anosmia, ictus, encefalopatia/encefalite e convulsioni alla sindrome di Guillain-Barré. Le sequele neurologiche croniche sono meno ben definite sebbene siano comunemente segnalati intolleranza all'esercizio, disautonomia, dolore, nonché disfunzioni neurocognitive e psichiatriche. Le analisi molecolari del liquido cerebrospinale e gli studi neuropatologici evidenziano alterazioni vascolari e immunologiche. Bassi livelli di RNA virale sono stati rilevati nel cervello di pochi individui gravemente malati. I potenziali meccanismi patogeni nella fase acuta includono coagulopatie con danno cerebrale ipossico-ischemico associato, anomalie della barriera ematoencefalica con endoteliopatia e possibilmente neuroinvasione virale accompagnata da risposte neuroimmuni. Gli strumenti diagnostici consolidati sono limitati dalla mancanza di sindromi neurologiche specifiche Covid-19 chiaramente definite. Gli interventi futuri richiederanno la definizione di sindromi neurologiche specifiche, lo sviluppo di algoritmi diagnostici e la scoperta dei meccanismi patologici sottostanti che guideranno terapie efficaci.

[1] Dipartimento Internistico Multidisciplinare - Ospedale "T. Masselli-Mascia", San Severo ASL FG
[2] Dipartimento di Scienze Mediche - IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo (FG)
[3] Dipartimento di Neuroscienze - AOU Policlinico "Ospedali Riuniti", Foggia
[4] SC di Genetica Medica – IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" S. Giovanni Rotondo (FG) e Dipartimento degli Studi Umanistici - Università di Foggia

Stato dell'arte

Diverse ricerche suggeriscono che SARS-CoV-2, il virus che causa Covid-19, può infettare i neuroni e interrompere la segnalazione cerebrale per mesi dopo l'infezione. Studiando le scimmie rhesus, i ricercatori del California National Primate Research Center hanno trovato prove di infezione nei neuroni del cervello. Dopo aver infettato le scimmie con il virus SARS-CoV-2, il team ha esaminato i loro cervelli sette giorni dopo l'infezione, colorando il tessuto cerebrale con molecole fluorescenti che contrassegnavano le proteine virali e il materiale genetico. Hanno trovato il virus nel tubercolo olfattivo, una regione della corteccia che riceve segnali dai bulbi olfattivi. Più sorprendentemente, hanno anche trovato proteine virali nella corteccia entorinale, una fascia di tessuto coinvolta nella memoria, nella navigazione e nella percezione del tempo. Un team separato di ricercatori ha scoperto che il virus può anche infettare i nervi al di fuori del cervello. Jonathan Joyce e collaboratori della Virginia Tech hanno infettato i topi con il virus. Tre e sei giorni dopo, hanno individuato il virus in strutture chiamate gangli, raccolte di corpi cellulari neuronali che trasmettono informazioni da e verso il sistema nervoso. Come il virus entri in questi neuroni è una questione aperta.
Uno studio di Ashutosh Kumar e colleghi dell'All India Institute of

Medical Sciences potrebbe offrire alcuni indizi. Il suo team è stato ispirato dal lavoro di altri ricercatori, che ha identificato un punto di ingresso alternativo per l'ingresso del virus nelle cellule: il recettore della neuropilina 1 e un enzima chiamato furina. Analizzando i database dell'espressione genica e proteica nel cervello umano, hanno scoperto che queste proteine erano ampiamente espresse in tutto il cervello. Al contrario, il recettore ACE2, la proteina che garantisce l'ingresso del virus nelle cellule polmonari, era appena rilevabile.

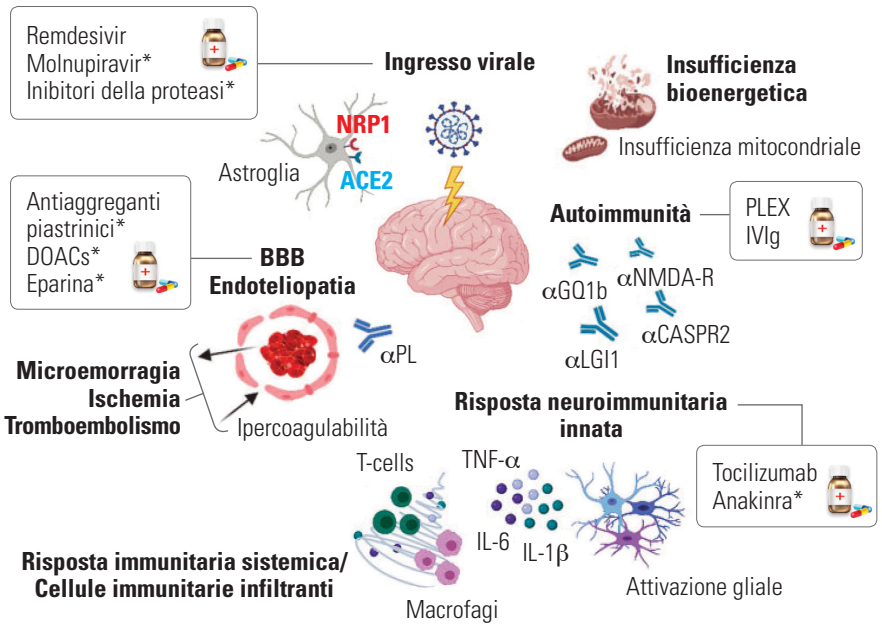
Non si sa per quanto tempo il virus potrebbe rimanere nel cervello e nel sistema nervoso. Ma le esperienze delle persone con "Covid lungo" - che riferiscono dolore, vuoti di memoria, affaticamento e nebbia del cervello - suggeriscono che gli effetti possono persistere per mesi. Uno studio sui modelli di attività cerebrale lo conferma. I ricercatori del Rotman Research Institute di Toronto hanno scoperto che il Covid-19 diminuisce le capacità cerebrali per almeno sette mesi dopo l'infezione.

Quando la perdita dell'olfatto è stata segnalata per la prima volta come sintomo di Covid-19, ha suggerito che il virus potesse attaccare il sistema nervoso. Ma se il virus abbia invaso i neuroni o li abbia colpiti attraverso una via meno diretta, come l'infiammazione sistemica o il danno alle cellule di supporto, è stato oggetto di dibattito.

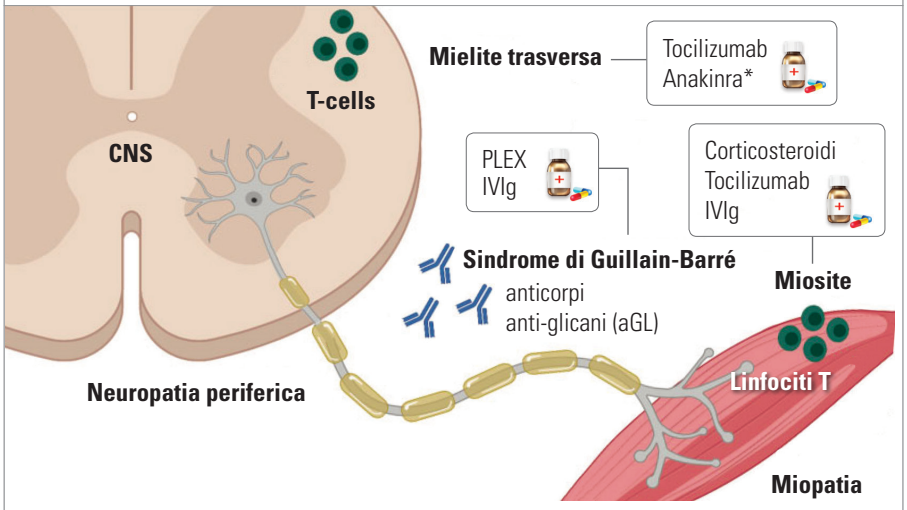
Molti pazienti con infezione acuta hanno sintomi neurologici invalidanti, che possono avere un carattere socioeconomico e conseguenze personali. È quindi imperativo che ci sia una comprensione completa dell'evoluzione clinica e dei meccanismi fisiopatologici sottostanti (*figura 1*), consen-

FIGURA 1

Potenziali meccanismi della malattia neurologica acuta in Covid-19



Molteplici processi patogeni provocano lesioni al cervello durante Covid-19 comprese le anomalie vascolari con conseguente tromboembolismo, microemorragia ed endoteliopatia con anticorpi antifosfolipidi associati (aPL) e rottura della barriera emato-encefalica (BBB) che portano a insufficienza bioenergetica, autoanticorpi (ad es. aGQ1b, a-NMDA-R, a-CASPR2 e aLGI2) che prendono di mira una serie di antigeni neurali e neuroinvasione con infezione di neuroni e astrociti tramite ACE2 nonché infiammazione sistemica associata e risposte neuroimmuni innate (produzione e rilascio di specie di citochine, chemochine, proteasi e ossigeno reattive da parte della microglia e astrociti).
Gli interventi terapeutici che sono stati segnalati o proposti sono indicati con un asterisco.



Nel SNP e nel midollo spinale, GBS associati ad anticorpi anti-glicani (aGL), mielite trasversa mediata dai linfociti T e miosite sono stati segnalati in pazienti con Covid-19 che possono rispondere a diverse terapie. PLEX = plasmaferesi.

tendo un rapido e mirato intervento terapeutico.
Dato l'impatto crescente dell'infezione da SARS-CoV-2 a livello globale insieme con il crescente riconoscimento di disturbi neurologici associati, è imperativo definire i tipi di Covid-19 correlati alla sindrome neurologica, comprese le forme causate direttamente da un'infezione virale rispetto a quelle derivanti da malattie sistemiche, l'impatto di diverse varianti virali sulla malattia neurologica, oltre a identificare strumenti diagnostici informativi e terapie efficaci.
Le sequele neurologiche a lungo termine di Covid-19 rimangono poco chiare e attendono la delineazione in studi longitudinali più approfonditi.

Conclusioni

Tutti gli studi sinora condotti hanno confermato che Covid-19 ha una certa relazione con i sintomi neurologici. L'iposmia, l'anosmia o la disfunzione olfattiva sono i sintomi più frequenti. Altri sintomi comprendono mal di testa o vertigini, disgeusia o ageusia, disfonia, affaticamento, malattie cerebrovascolari, delirio e disturbi del sonno o sonnolenza.
Altri sintomi meno frequenti includono depressione, ansia e confusione, disfunzione uditiva e intorpidimento o parestesia. Inoltre, la conoscenza dei disturbi mentali nei pazienti Covid-19 di età e regioni diverse è un passo avanti verso una migliore conoscenza della progressione della malattia Covid-19 e del trattamento dei pazienti. Il sistema nervoso è il sistema di regolazione e controllo dominante nel corpo. I percorsi neuronali vengono monitorati e difesi in modo rapido e preciso e le conseguenze della loro interruzione, danno o collasso sono insidiose e gravi.
I meccanismi fisiopatologici dei virus neuroinvasivi sono ancora incompleti e devono essere ulteriormente studiati. In particolare, resta da scoprire e riassumere l'intera gamma clinica dei sintomi neurologici nei pazienti con Covid-19. Pertanto, la comprensione dei meccanismi neurologici della polmonite da neocoronavirus migliorerà notevolmente il trattamento clinico e aiuterà a ridurre sempre più la diffusione della malattia.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Abiodun O, Ola M. Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: an update. *Saudi J. Biol. Sci* 2020; 27: 905-912.
- Al-Obaidi M, Bahadoran A. et al. Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. *Acta Virol* 2018; 62: 16-27.
- Beghi E, Giussani G, Westenberg E et al. Acute and post-acute neurological manifestations of Covid-19: present findings, critical appraisal, and future directions. *J Neurol* 2022; 269: 2265-2274.
- Bridwell R, Long B et al. Neurologic complications of Covid-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38: 1549.
- Desforges M, Le Coupanec A et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2020; 12: 1-28.
- Ellul M, Benjamin L et al. Neurological associations of Covid-19. *Lancet Neurol* 2020; 19: 767-783.
- Liguori C, Pierantozzi M et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun* 2020; 88: 11-16.
- Nepal G, Rehrig JH et al. Neurological manifestations of Covid-19: a systematic review. *Crit. Care* 2020; 24: 1-11.
- Toscano G, Palmerini F et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382: 2574-2576.
- Tsivgoulis G, Palaiodimou L et al. Neurological manifestations and implications of Covid-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1-14.
- Wiersinga WJ, Rhodes A et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19): a review. *J Am Med Assoc* 2020; 324: 782-793.
- Yachou Y, El Idrissi A et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in Covid-19 patients. *Neurol Sci* 2020; 41: 1-3.
- Zhao H, Shen D et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; 19: 383-384.
- Zubair AS, McAlpine LS et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1018-1027.