

## Documento SIN

Gli agenti virali rappresentano i patogeni prevalenti nelle infezioni del tratto respiratorio e comprendono diverse dozzine di specie appartenenti a differenti famiglie.

Oltre ai comuni virus che infettano milioni di persone annualmente causando patologie a prognosi benigna, ciclicamente emergono infezioni virali a carattere epidemico o pandemico quale conseguenza di trasmissione zoonotica. Tali infezioni coinvolgono virus RNA quali i coronavirus umani e l'influenza A, agenti che possono colpire organi e sistemi extra-respiratori, incluso il Sistema Nervoso (SN).

In quest'ultima evenienza la neuroinvasione avviene solitamente per via ematogena o per trasporto assonale retrogrado attraverso alcuni nervi cranici, quali il nervo olfattorio (Dubé et al. *J Virol*, 2018, 92, e00404-18), il trigemino, il nervo glossofaringeo e il vago, o nervi periferici.

La pandemia di recente insorgenza causata da COVID-19 ha riaperto l'attenzione sulla possibile neurovirulenza di questo virus e per il possibile interessamento del SNC/SNP in alcuni pazienti.

Complicanze psichiatriche e neurologiche sono state riportate durante l'epidemia di SARS nel 2003 (Cheng SKW et al. *B J Psych*, 2004, 184, 359-360). A parte le alterazioni dell'umore in senso depressivo, disturbo d'ansia e idee suicidarie, sono stati segnalati casi di allucinosi organica (allucinazioni visive e uditive), disturbi comportamentali, deliri di persecuzione, disorientamento temporo-spaziale, disturbo ipomaniacale. In alcuni casi queste manifestazioni sono state classificate come secondarie alla terapia steroidea.

Altre segnalazioni riportano casi isolati di encefalomyelitis fatale da Coronavirus OC43 a fronte di scarso interessamento polmonare (Morfopoulou et al. *N Engl J Med*, 2016, 375, 497-8) e crisi generalizzate in paziente con infezione e positività liquorale per SARS-CoV (Lau et al, *Emerg Inf Dis.*, 2004, 10,342-344)

Nel caso dell'infezione da SARS-CoV, un topo transgenico (Tg) per l'espressione del ACE2 umano ha dimostrato che il virus entra nell'encefalo principalmente via bulbo olfattorio (Netland et al., 2008, *J Virol*, 82, 7264-75). L'invasione encefalica risulta uniformemente letale con ulteriore dimostrazione che l'inoculazione cerebrale con basse dosi virali può risultare letale anche senza interessamento polmonare. La morte dell'animale è ragionevolmente legata alla disfunzione/morte neuronale nei centri cardiorespiratori midollari e il quadro istopatologico è caratterizzato da un minimo infiltrato cellulare nell'encefalo supportando l'ipotesi di una disseminazione virale transinaptica. L'assenza di ACE2 previene la grave encefalopatia nel Tg. Le strutture selettivamente interessate dalla morte neuronale sono il complesso vagale dorsale (nucleo del tratto solitario, area postrema, nucleo dorsale motore del vago). Per contro l'invasione transnasale selettivamente interferisce con i nuclei talamici, ipotalamici, dell'amigdala. Alcuni nuclei interessati non hanno una spiegazione nella connessione (per esempio nuclei cocleari). Il meccanismo invocato di perdita neuronale potrebbe essere quello di uno "stormo" di citochine (IL-6).

Vi sono alcuni dati recenti che suggeriscono che il virus Covid19 raggiunga il sistema nervoso centrale (Baig Am, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence Of Ther Covid19 Virus Targeting The Cns: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction And Proposed Neurotropic Mechanisms, *ACS Chemical Neurosciences*, 2020). Sintomi neurologici nei pazienti con infezione da Covid 19 rientrano in tre categorie:

- a) espressioni neurologiche dei sintomi della malattia di base (cefalea, vertigini, disturbi dello stato di coscienza, atassia, manifestazioni epilettiche e stroke)
- b) sintomi di origine neuro-periferica (ipo-ageusia, iposmia, neuralgia);
- c) sintomi da danno muscolare scheletrico, spesso associate a danno epatico e renale

I primi dati relativi all' infezione da COVID-19 sono a favore di un interessamento neurologico in una percentuale variabile dei casi con particolare espressione nei pazienti più gravi (Mao L et al., Neurologic manifestation of Hospitalized Patients with COVID19 in WUHAN, China: a retrospective case series study. MedRxiv 2020). Secondo alcuni autori, il coinvolgimento del sistema nervoso potrebbe in parte essere responsabile della compromissione respiratoria (Yan-Chao Li , Wan-Zhu Bai , Tsutomu Hashikawa. The Neuroinvasive Potential of SARS-CoV2 May Be at Least Partially Responsible for the Respiratory Failure of COVID-19 Patients J Med Virol 2020 Feb 27).

Se ne deduce che l' interessamento del SNC/SNP e muscolare è presente nei pazienti COVID-19 ed una attenta interpretazione dei medesimi è auspicabile. In particolare, l' iposmia riportata suggerisce una via di infezione nasale con accesso diretto al SNC.

Questa via potrebbe essere alternativa alla via respiratoria e a quella intestinale e teoricamente potrebbe manifestarsi, come in alcuni casi di SARS-COV, con sintomatologia prevalentemente neurologica.

Un aspetto non trascurabile riguarda la gestione dei malati neurologici affetti da COVID19. I Neurologi sono generalmente preparati nella gestione dei pazienti affetti da malattie infettive, soprattutto nei pazienti con patologie autoimmuni che rappresentano una categoria ad elevato rischio così come i pazienti con Ictus cerebrale. I pazienti con Ictus Cerebrale che sono infetti da SARS-CoV-2 hanno spesso una prognosi sfavorevole. Nei pazienti con Stroke è infatti noto che uno stato infettivo oltre ad aumentare il rischio di recidiva, induce un maggior rischio di trasformazione emorragica. In uno studio monocentrico recente, di 221 pazienti con Covid-19, il 5% ha sviluppato ictus ischemico, e lo 0.5% rispettivamente trombosi dei seni venosi cerebrali ed emorragia cerebrale (Yanan Li et al, Acute Cerebrovascular Disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Lancet Neurology, 200 (in press).

Infine, poiché circa il 10% dei pazienti ospedalizzati necessita di assistenza in reparti di terapia intensiva, il monitoraggio neurologico deve essere volto anche a verificare l' insorgenza di problematiche neuro-periferiche a tipo "critical illness neuro-myopathy", ma anche quella di eventuali complicanze a distanza, post infettiva a tipo sindrome di Guillain-Barré.

Ulteriore ruolo del Neurologo è quello di collaborare con gli infettivologi nell' eventuale scelta delle terapie, in base alle importanti interazioni farmacologiche, quali ad esempio quelle tra anti-virali ed antiepilettici o anticoagulanti orali.

**SINTOMI DI COVID 19:** La febbre è presente nel 98% dei casi, la tosse nel 76% e mialgia o affaticamento nel 44%. La dispnea è stata riscontrata nel 55% dei pazienti. I sintomi neurologici possono essere mascherati in pazienti affetti da Covid-19. I Medici potrebbero dare meno peso ai sintomi neurologici mascherati da sintomi respiratori più evidenti.

**ESAMI STRUMENTALI:** l'83.2% dei pazienti presenta linfocitopenia al momento del ricovero. Tutti i pazienti presentano un quadro di polmonite interstiziale alla TAC.

**COMPLICANZE:** Circa il 15% dei pazienti presenta una sindrome acuta respiratoria grave, di cui solo il 4% necessita di ricovero in terapia intensiva. Tuttavia nei pazienti con patologia autoimmune, il

rischio di complicazioni è significativamente più elevato, così come è dimostrato il peggioramento della sintomatologia neurologica a seguito di infezione COVID.

**MORTALITA'**: I dati riportati dalla Cina, indicano una elevata mortalità per pazienti con malattie cardiovascolari (10.5%), diabetici (7,3%), ipertesi (6%), ed anziani (14.8%). Uno studio cinese ha dimostrato che il 36 % dei pazienti affetti da Covid 19 hanno presentato sintomi neurologici e in particolare eventi cerebrovascolari, alterazione dello stato di coscienza, alterazioni muscolari

**TERAPIA DI COVID-19**: Allo stato attuale esiste un vaccino in fase di sperimentazione, così come alcune terapie quali cloroquina e tocilizumab sono attualmente utilizzate in molti centri di rianimazione e reparti COVID con risultati favorevoli. Poiché la mortalità è più alta nei soggetti anziani e nei pazienti con pregresse malattie cardiovascolari, queste popolazioni dovrebbero avere un'attenzione maggiore.

**INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E COVID 19**: Vi è una grande attenzione e preoccupazione da parte dei cardiologi sull'utilizzo degli inibitori del sistema RAS in pazienti affetti da Covid-19. Poiché SARS-Co-2 utilizza l'ACE2 come recettore cellulare, è probabile che Covid-19 possa in qualche modo interferire con il sistema RAS. Esistono in letteratura dati contrastanti che consigliano l'utilizzo di ACE-inibitori e sartani nei pazienti affetti da Covid 19 o che ritengono questi farmaci controindicati in pazienti con Covid-19. Questi studi contrastanti sono basati su ipotesi e non hanno testato l'effetto di ACE-inibitori o sartani in modelli sperimentali di infezione da SARS-CoV-2, nè tantomeno, al momento, esistono studi nell'uomo. Pertanto, il problema relativo alla sostituzione di questi farmaci, nel caso dell'ipertensione arteriosa, rimane controverso.

**INFEZIONI DEGLI OPERATORI SANITARI**. La maggiore potenzialità di contagio avviene non solo in ambito ospedaliero (DEA, reparti di degenza, reparti di terapia intensiva e rianimazione) ma anche nel contesto di ambulatori medici e centri diagnostici nonché in strutture che forniscono altri servizi sanitari. Per operatori sanitari si intendono tutti quei soggetti che, a qualunque titolo, prestano servizio in contesti sanitari in cui può verificarsi una esposizione al rischio biologico diretta o indiretta attraverso il contatto con pazienti o materiali infetti, inclusi fluidi corporei, attrezzature mediche e dispositivi contaminati, superfici ambientali o aria contaminata.