

IN BREVE

• Il registro NEURO-COVID è uno studio di coorte multicentrico, condotto con il patrocinio della SIN. È stata effettuata un'analisi ad interim dei primi 904 pazienti reclutati con infezione da COVID-19 e concomitanti disturbi neurologici di nuova insorgenza. Un'infezione respiratoria severa si è verificata nel 33% dei casi. I disturbi neurologici più comuni sono stati encefalopatia acuta, disgeusia/iposmia, ictus ischemico, cefalea, disturbi cognitivi, crisi epilettiche, sindrome di Guillain-Barré, encefalite e ictus emorragico. Il 45,9% delle manifestazioni neurologiche si è

verificato nella fase presintomatica/asintomatica di COVID-19. Un buon outcome neurologico a distanza si è osservato per la maggior parte dei pazienti con iposmia, cefalea e disturbi cognitivi, in buona parte dei pazienti con encefalopatia acuta ed encefalite e nella minoranza dei pazienti con ictus ischemico e sindrome di Guillain-Barré. I principali determinanti di mortalità sono risultati l'età, il sesso maschile, la necessità di supporto respiratorio, precedenti comorbidità neurologiche croniche, livelli elevati di D-dimero e di PCR, ictus ischemico ed encefalopatia acuta

GLI AUTORI

Simone Beretta^{1,2,3}, Carlo Morotti Colleoni^{1,2}, Carlo Ferrarese^{1,2,3}.
Per il gruppo di studio
NEURO-COVID

1. U.O.C. Neurologia e Stroke Unit, Ospedale San Gerardo ASST Monza, Monza
2. Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano
3. NeuroMi (Milan Center for Neuroscience), Milano

Le principali manifestazioni neurologiche dell'infezione da COVID-19

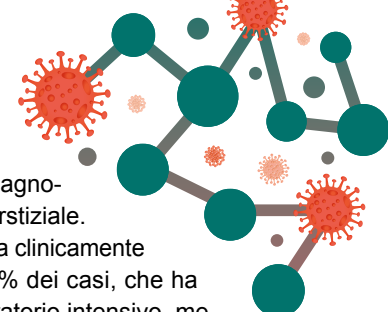
Evidenze epidemiologiche dallo studio italiano NEURO-COVID

Fin dai primi mesi di pandemia è stata riportata in letteratura un'ampia casistica di manifestazioni neurologiche associate all'infezione da SARS-CoV-2 (1,2). In accordo a quanto riportato da alcuni autori (3), i disturbi neurologici vengono suddivisi in modo pragmatico in due categorie: i sintomi neurologici auto-riferiti, come l'anosmia-disgeusia, la cefalea e i disturbi cognitivi; le sindromi neurologiche cliniche, come l'ictus ischemico, l'encefalopatia acuta, l'encefalite o la sindrome di Guillain-Barré (4-7). Mancano attualmente studi sistematici di grandi popolazioni e a carattere longitudinale, che possano fornire una stima accurata della frequenza dei disturbi neurologici COVID-associati, della loro tempistica di esordio rispetto alla malattia respiratoria e della loro durata e prognosi nel tempo. Per rispondere a questa esigenza scientifica e clinica, è stato ideato uno studio nazionale, multicentrico, denominato NEURO-COVID, sponsorizzato dalla Società Italiana di Neurologia (SIN).



METODI

Lo studio NEURO-COVID è stato progettato come studio di coorte, multicentrico, osservazionale di tipo retrospettivo/prospettico, coinvolgente 51 Unità di Neurologia su tutto il territorio nazionale italiano. Sono stati reclutati pazienti sia in ambito ospedaliero sia di comunità, dal 1 marzo 2020 al 30 giugno 2021, e sono stati seguiti per un periodo mediano di follow-up di 6 mesi. È stata effettuata un'analisi ad interim, di cui presentiamo i risultati, dei dati provenienti da 18 dei 51 centri partecipanti, includendo solamente pazienti ospedalizzati. Sono stati arruolati soggetti maggiorenni, con una patologia neurologica di nuova insorgenza e una concomitante infezione COVID-19, definita dalla presenza di sintomi clinici suggestivi e/o dalla positività a un test molecolare per SARS-CoV-2 e/o dalla presenza di un quadro radiologico polmonare suggestivo, indipendentemente dalla gravità della compromissione respiratoria. Sono stati



analizzati alcuni dei dati raccolti, tra cui i dati demografici e antropometrici, le comorbidità, parametri clinici e strumentali dell'infezione COVID-19, le caratteristiche di ciascun disturbo neurologico, la mortalità intraospedaliera e l'outcome neurologico durante il follow-up. Per ciascun disturbo neurologico sono stati specificati: la data di insorgenza e la durata dei sintomi, la correlazione temporale tra la comparsa del disturbo e l'infezione da COVID-19 e l'outcome della patologia neurologica, descritto mediante scala di Rankin modificata (mRS).

◎ RISULTATI

Per l'analisi ad interim è stato analizzato un campione di 904 pazienti ospedalizzati. Le principali caratteristiche della coorte di pazienti sono riassunte in **TABELLA 1**. L'età mediana al momento del ricovero è risultata di 68 anni (IQR 56-78). Il sesso maschile rappresenta il 57,9% della popolazione. Si è osservato un BMI mediano di 26, dunque una popolazione mediamente in sovrappeso. L'80,2% dei pazienti presentava almeno una comorbidità al momento del ricovero. Tra le principali comorbidità sistemiche si annoverano ipertensione (46,8%) e diabete mellito (19,1%). Il 23% dei pazienti presentava almeno una comorbidità neurologica cronica precedente.

Le caratteristiche della malattia COVID-19 nella coorte studiata sono rappresentate nella **TABELLA 2**. Il 46,5%

dei pazienti presentava una diagnosi radiologica di polmonite interstiziale.

Una sindrome respiratoria acuta clinicamente severa si è verificata nel 33,1% dei casi, che ha necessitato un supporto respiratorio intensivo, mediante CPAP (24,6%) o ventilazione meccanica (15,5%). Complessivamente, oltre l'80% dei pazienti NEURO-COVID ha necessitato un supporto respiratorio (con ossigenoterapia, CPAP oppure ventilazione meccanica). Dal punto di vista del profilo ematochimico i valori di D-dimero sono risultati mediamente sopra la norma (mediana di 849 ng/ml), così come i valori di PCR (mediana di 8,55 mg/dl). La conta mediana linfocitaria non è stata particolarmente ridotta ($1,41 \times 10^9/l$), sebbene tali valori siano differenti a seconda dei sottogruppi di disturbi neurologici analizzati. La coorte di pazienti analizzata ha manifestato un ampio spettro di disturbi neurologici associati all'infezione da SARS-CoV-2, come descritto in **TABELLA 3 a pagina 3**, che abbiamo scelto di suddividere in due sottogruppi: sintomi neurologici auto-riferiti e sindromi neurologiche cliniche. I sintomi neurologici auto-riferiti più comuni sono stati disgeusia (21,1%), iposmia (20,8%), cefalea (12,4%), mialgie (11,9%) e deficit cognitivi (10,9%). Di rado sono stati riferiti anche vertigini (3%), alterazioni visive (3%),

TABELLA 1 Caratteristiche di base della popolazione dello studio

	Unit	(n=904) median (IQR) or n(%)
AGE	years	68 (56-78)
SEX	male (%) / female	524 (57.9) / 372
BMI	Kg/m ²	26 (23-29)
SMOKING	n (%)	227 (25.1)
SYSTEMIC COMORBIDITIES	n (%)	725 (80.2)
Hypertension	n (%)	423 (46.8)
Diabetes	n (%)	173 (19.1)
Chronic heart disease	n (%)	87 (9.6)
Cancer	n (%)	84 (9.3)
COPD	n (%)	54 (5.9)
Renal failure	n (%)	42 (4.6)
NEUROLOGICAL COMORBIDITIES	n (%)	190 (21)
Neurodegenerative disorders	n (%)	87 (9.6)
Previous cerebrovascular diseases	n (%)	84 (9.3)
Other chronic neurological disorders	n (%)	19 (2.1)

TABELLA 2 Caratteristiche della malattia infettiva e respiratorie dei pazienti NeuroCOVID

	Unit	(n=904) median (IQR) or n(%)
CHEST RADIOLOGICAL FINDINGS		
Normal	n (%)	59 (6.5)
Interstitial pneumonia	n (%)	420 (46.5)
Pulmonary embolism	n (%)	15 (1.7)
BLOOD TESTS AT ADMISSION		
Lymphocytes	10 ⁹ /L	1.41 (0.86-9.6)
D-dimer	ng/mL	849 (395-1847)
C-reactive protein	mg/dL	8.55 (1.79-23.55)
RESPIRATORY SUPPORT		
Breathing room air	n (%)	148 (16.4)
Supplemental oxygen (mask)	n (%)	241 (26.7)
CPAP	n (%)	222 (24.6)
Mechanical ventilation	n (%)	140 (15.5)
COVID THERAPY		
Anticoagulants	n (%)	337 (37.3)
Steroids	n (%)	256 (28.3)
Remdesivir	n (%)	40 (4.42)



TABELLA 3 Disturbi neurologici associati a COVID-19

	n (%)	Onset of neurological disorders, relative to COVID infection, n (%)			ICU admission n (%)	Hospital stay (days)	In-hospital mortality n (%)	Cause of death		Good neurological outcome (mRS 0-2) at follow-up n (%)
		asymptomatic/presymptomatic	acute illness	during recovery				respiratory n (%)	neurological n (%)	
All cases	904 (100)	397 (43.9)	338 (37.4)	150 (16.6)	140 (15.5)	13 (7-26)	111 (12.3)	82 (73.9)	44 (39.6)	-
SELF-REPORTED NEUROLOGICAL SYMPTOMS										
Hypogeusia	193 (21.3)	120 (62.2)	46 (23.8)	6 (4.3)	15 (7.8)	9 (3-15)	1 (0.5)	1 (100)	0	142 (73.6)
Hyposmia	188 (20.8)	111 (58.4)	51 (27.1)	5 (2.7)	15 (7.9)	9 (3-16)	1 (0.5)	1 (100)	0	134 (71.3)
Headache	112 (12.4)	64 (57.1)	27 (24.1)	11 (9.8)	10 (8.9)	7 (0-13)	1 (0.9)	1 (100)	0	92 (82.1)
Cognitive impairment	99 (10.9)	19 (19.2)	24 (24.2)	38 (38.4)	20 (20.2)	11.5 (7-27)	5 (5.1)	4 (80)	1 (20)	69 (69.7)
Dizziness	27 (3)	10 (37)	9 (33.3)	6 (22.2)	2 (7.4)	13(7-26)	0	0	0	22 (81.5)
Others	138 (15.3)	73 (52.9)	44 (31.2)	17 (12.3)	18 (13)	10 (3-20)	2 (1.5)	2 (100)	0	109 (78.9)
CLINICAL NEUROLOGICAL SYNDROMES										
Acute encephalopathy*	219 (24.2)	65 (29.7)	107 (48.8)	29 (13.2)	51 (23.3)	19 (8-31)	43 (21.1)	36 (83.7)	7 (16.3)	134 (61.2)
Ischemic stroke and CVT	185 (20.5)	81 (43.8)	79 (42.7)	18 (9.7)	17 (9.2)	12 (7-20)	43 (26.7)	28 (53.8)	24 (46.1)	95 (51.3)
Seizures and status epilepticus	51 (5.6)	14 (27.4)	23 (45.1)	7 (13.7)	6 (11.7)	14 (8-28)	7 (14.3)	5 (71.4)	3 (42.8)	32 (62.7)
Guillain-Barré syndrome	47 (5.2)	5 (10.6)	20 (42.5)	9 (19.1)	26 (55.3)	57.2 (15-82)	7 (14.9)	6 (54.5)	5 (45.4)	19 (40.4)
Encephalitis**	23 (2.5)	6 (26.1)	9 (39.1)	3 (13)	6 (26)	19 (11-31)	1 (4.55)	0	1 (100)	12 (52.2)
Hemorrhagic stroke	21 (2.3)	12 (57.1)	5 (23.8)	1 (4.7)	3 (14.3)	15.5 (2-30)	10 (55.6)	4 (40)	9 (90)	5 (23.8)
Others	214 (23.6)	54 (25.2)	96 (44.8)	52 (24.3)	58 (27.1)	16 (7-41)	12 (5.9)	10 (83.3)	4 (33.3)	155 (72.4)

Note: * Acute encephalopathy includes delirium, abnormal behavior and coma. ** Encephalitis was defined as altered mental status lasting > 24 hours plus at least two of the following: seizures or status epilepticus, abnormal EEG, abnormal MRI, abnormal CSF; not attributable to other causes. CVT = cerebral venous thrombosis

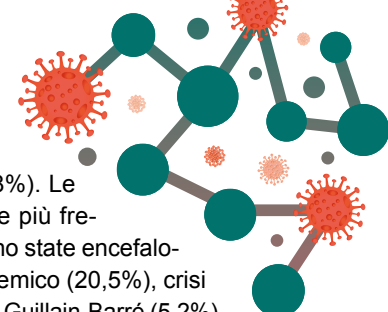
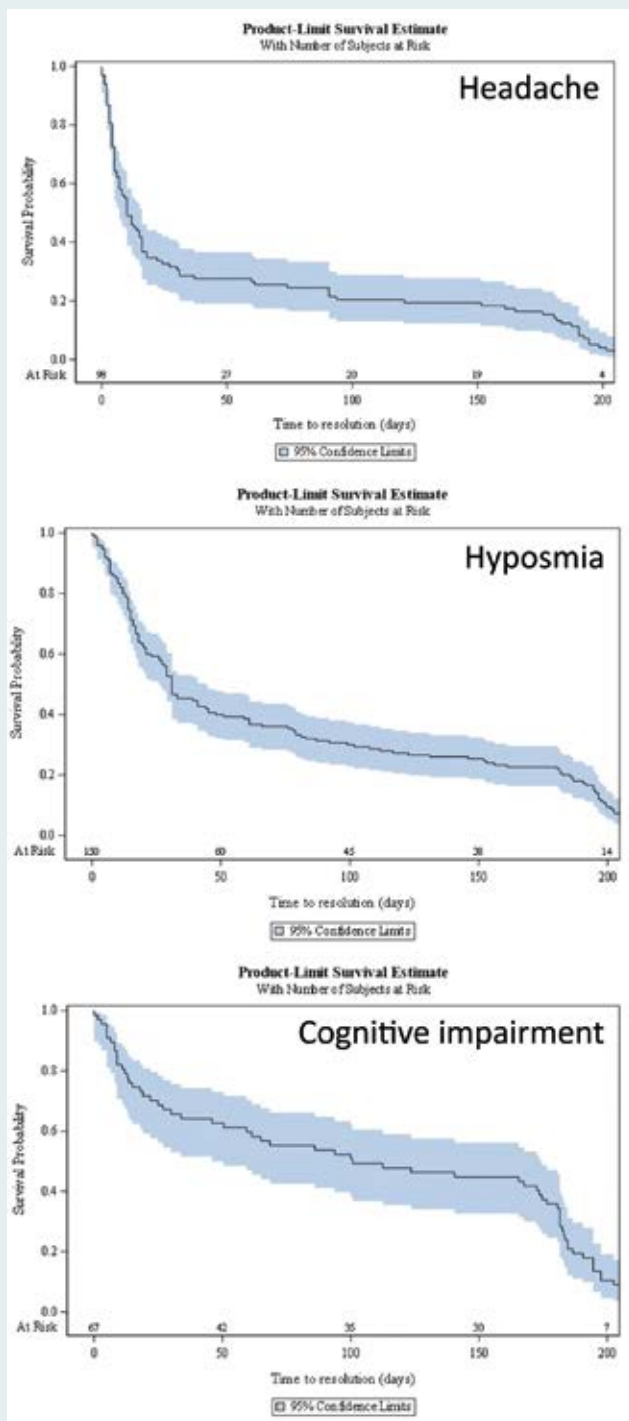


FIGURA 1 Durata dei principali sintomi neurologici auto-riferiti, espressa come probabilità di presentare ancora il sintomo con il passare del tempo. Le curve di Kaplan-Meier si riferiscono ai pazienti che presentavano tali sintomi a partire dal ricovero ospedaliero. In alto, la durata della cefalea. In mezzo, la durata dell'iposmia. In basso, la durata dei disturbi cognitivi.



neuralgie (1,7%), diplopia (0,8%). Le sindromi neurologiche cliniche più frequentemente diagnosticate sono state encefalopatia acuta (24,2%), ictus ischemico (20,5%), crisi epilettiche (5,6%) e sindrome di Guillain-Barré (5,2%). Meno comuni sono state le diagnosi di encefalite (2,5%) e ictus emorragico (2,3%).

Le manifestazioni neurologiche si sono verificate nella fase prodromica/asintomatica dell'infezione da SARS-CoV-2 nel 45,9% dei casi, nella fase respiratoria acuta nel 37,5% dei casi e nella fase immediatamente post-infettiva nel 16,6% dei casi.

La durata dei principali sintomi neurologici auto-riferiti è illustrata nella **FIGURA 1**. La cefalea è stata caratterizzata da una durata mediana di circa 10 giorni, ma nel 20% dei pazienti è risultata persistente per oltre 3 mesi. L'iposmia è stata caratterizzata da una durata mediana di circa 30 giorni, ma nel 20% dei pazienti è risultata persistente per oltre 6 mesi. I disturbi cognitivi, nella quasi totalità di grado lieve, sono stati caratterizzati da una durata mediana di circa 3 mesi, ma nel 20% dei pazienti sono risultati persistenti per oltre 6 mesi.

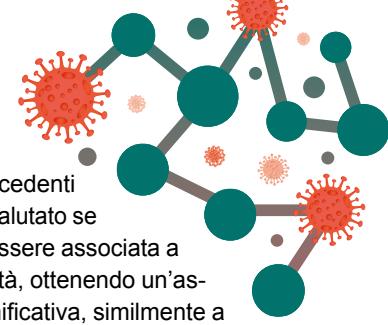
La mortalità intraospedaliera complessiva è stata del 12,3%, pur con un'ampia variabilità tra i diversi disturbi neurologici. Una mortalità minima si è osservata per iposmia/ipoguesia (0,5%), mentre una mortalità elevata si è osservata per l'ictus emorragico (55%), l'ictus ischemico (26,7%), l'encefalopatia acuta (21,1%) e la sindrome di Guillain-Barré (14,9%). La mortalità per encefalite è risultata piuttosto bassa (4,5%). L'insufficienza respiratoria associata alla malattia da COVID-19 è risultata la principale causa di morte, nel 74% dei casi. La mortalità più elevata attribuibile a una causa neurologica, sul totale dei deceduti per quella patologia, si è osservata per l'ictus emorragico (90%), l'ictus ischemico (46%) e la sindrome di Guillain-Barré (45%). Nella **TABELLA 4 a pagina 5** sono riportati i determinanti indipendenti di sopravvivenza nella coorte dei pazienti NEURO-COVID. Dall'analisi univariata si evince che l'età e il sesso maschile siano significativamente associati a una aumentata mortalità ($p < 0,0001$ e $p = 0,031$, rispettivamente), così come la presenza di precedenti comorbidità neurologiche al momento del ricovero ($p = 0,002$), specifiche sindromi neurologiche di nuova diagnosi quali l'encefalopatia acuta e l'ictus ischemico ($p = 0,0003$ e $p < 0,0001$, rispettivamente) e alcune caratteristiche cliniche della malattia COVID-19, come l'utilizzo di CPAP o ventilazione meccanica ($p < 0,0001$) ed elevati livelli di proteina C reattiva ($p = 0,007$) e D-dimero ($p = 0,0018$).

L'outcome neurologico a distanza è stato valutato per 537 pazienti (59,4%) a 3 mesi e per 406 (44,9%) a 6 mesi, mentre per tutti i 904 pazienti è disponibile l'outcome neurologico alla dimissione. I pazienti con sintomi neurologici auto-riferiti hanno presentato un buon outcome neurologico ($mRS \leq 2$) in circa il 75% dei casi, inclusi i

TABELLA 4 Determinanti di sopravvivenza della popolazione dello studio

	Unit	SURVIVORS (n=709) median (IQR) or n (%)	NON-SURVIVORS (n=111) median (IQR) or n (%)	OR (95% CI)	p
AGE	years	65 (54-75)	79 (72-85)	1.079 (1.059-1.1)*	<0.0001
SEX	male (%) / female	403 (56.7) / 308	75 (67.6) / 36	1.592 (1.042-1.433)	0.031
BMI	Kg/m ²	26 (23-29)	25.5 (22-28)	0.972 (0.901-1.047)	0.452
SMOKING	n (%)	189 (38.8)	20 (36.4)	0.901 (0.505-1.607)	0.724
COVID PNEUMONIA	n (%)	348 (48.7)	57 (51.3)	1.110 (0.744-1.656)	0.608
CPAP OR MECHANICAL VENTILATION	n (%)	225 (31.5)	58 (52.2)	2.378 (1.587-3.564)	<0.0001
CLINICAL NEUROLOGICAL SYNDROMES					
Acute encephalopathy	n (%)	161 (22.5)	43 (38.7)	2.172 (1.427-3.307)	0.0003
Acute ischemic stroke or CVT	n (%)	118 (16.5)	43 (38.7)	3.194 (2.078-4.910)	<0.0001
GBS	n (%)	40 (5.6)	7 (6.3)	1.134 (0.495-2.599)	0.766
Encephalitis	n (%)	21 (2.9)	1 (0.9)	0.3 (0.04-2.253)	0.983
COMORBIDITIES					
Hypertension	n (%)	329 (46.1)	61 (54.9)	1.428 (0.955-2.134)	0.082
Diabetes	n (%)	136 (19)	34 (21.6)	1.172 (0.719-1.912)	0.523
Previous neurological disorder	n (%)	119 (16.7)	32 (28.8)	2.025 (1.284-3.194)	0.002
COVID-19 THERAPY					
Anticoagulants	n (%)	283 (39.8)	43 (38.7)	0.958 (0.635-1.443)	0.835
Steroids	n (%)	214 (30)	32 (28.8)	0.946 (0.609-1.471)	0.806
Remdesivir	n (%)	38 (5.3)	2 (1.8)	0.327 (0.078-1.373)	0.127
BIOCHEMICAL PARAMETERS					
Lymphocytes	10 ⁹ /L	1.6 (0.91-14)	1.03 (0.64-4.68)	1.073 (0.958-1.201)	0.221
PCR	mg/dL	7.39 (1.49-19.24)	14.58 (4.31-61.30)	1.131 (1.034-1.237)	0.007
D-dimer	ng/mL	767 (357-1600)	1437 (820-3270)	1.023 (1.009-1.038)	0.0018

Note: *for each additional year of age



pazienti con disturbi cognitivi. Tra i pazienti con sindromi neurologiche cliniche, quelli con encefalite ed encefalopatia acuta hanno mostrato un buon outcome neurologico nel 50-70% dei casi, mentre quelli con ictus ischemico e sindrome di Guillain-Barré nel 30-50% dei casi e quelli con ictus emorragico in meno del 30% dei casi.

◎ DISCUSSIONE

Lo studio NEURO-COVID è il primo grande studio multicentrico italiano che si prefigge l'obiettivo di raccogliere informazioni dettagliate e sistematiche riguardanti tutte le manifestazioni neurologiche associate all'infezione da COVID-19. Nell'analisi ad interim l'età mediana della popolazione, 68 anni, è risultata in linea con lo studio dell'ospedale Papa Giovanni XIII di Bergamo (8) e con il registro Europeo ENERGY riportato da Chou et al. (3), e si è confermata un fattore di rischio indipendente di mortalità. Pur costituendo solo il 58% della popolazione, il sesso maschile ha rappresentato il 75% dei pazienti deceduti, confermandosi un fattore di rischio di mortalità, in accordo con altre pubblicazioni su COVID-19 (9,10). Ipertensione e diabete sono tra le comorbidità più comuni nella nostra coorte di pazienti. Dall'analisi univariata è emerso che il diabete mellito non sia associato a un aumento della mortalità, come invece affermato in una review da Gao et al. (11). Al contrario, precedenti comorbidità neurologiche croniche sembrano correlate a un aumentato rischio di decesso intraospedaliero, come suggeriscono i lavori di Lant et al. e Chou et al. (3,12). D-dimero, PCR e linfociti sono parametri di fondamentale importanza nella valutazione della severità di COVID-19 (11). Nel nostro studio sono stati resi disponibili per l'intera popolazione, dandoci la possibilità di confrontare la variazione di tali parametri nei principali disturbi neurologici. D-dimero e PCR sono risultati mediamente elevati per l'intera popolazione, a differenza della conta linfocitaria, che è risultata lievemente ridotta, in linea con le caratteristiche di COVID-19 (13). Abbiamo osservato livelli più elevati di D-dimero e di PCR all'ingresso in ospedale nei pazienti poi deceduti, rispetto all'intera coorte e dall'analisi univariata è effettivamente emersa una correlazione significativa con un aumentato rischio di mortalità. Si sono confermati dunque due importanti indicatori ematochimici di severità in termini prognostici (11). Mao et al. descrivono una prevalenza di infezione severa nella popolazione cinese del 41,1%, simile a quella riscontrata nella popolazione italiana dello studio NEURO-COVID (40,1%), se considerassimo severe le infezioni che hanno necessitato di CPAP o intubazione. Seguendo il modello proposto da Chou et al. abbiamo distinto i disturbi neurologici associati a SARS-CoV-2 in sintomi auto-riferiti e sindromi cliniche neurologiche (3). Il disturbo neurologico più frequentemente riscontrato è stata l'encefalopatia acuta (24,2%), che per la maggioranza dei casi (48%) si è verificata nella fase respiratoria acuta

della malattia, in linea con precedenti pubblicazioni. Abbiamo inoltre valutato se l'encefalopatia acuta potesse essere associata a un aumentato rischio di mortalità, ottenendo un'associazione statisticamente significativa, similmente a Chou et al. e Lant et al. (3,12).

Tra i sintomi auto-riferiti, disgeusia (21,3%) e iposmia (20,8%) sono stati i più comuni. Alcuni autori suggeriscono un'incidenza maggiore di tali disturbi (14,15) rispetto al nostro studio, in cui alcuni dati potrebbero non essere stati facilmente reperibili (è probabile che alcuni casi di iposmia-disgeusia lieve e di breve durata non siano stati raccolti). La durata mediana dell'iposmia è stata di circa 1 mese ed è stata riferita come persistente a 6 mesi nel 22% dei casi, decisamente più di quanto riportato dalla review di Nalbadian et al. (16). La frequenza della cefalea è risultata del 12,4%, dato simile alla metanalisi condotta da Islam et al. (4), con una durata mediana di 10 giorni. Le alterazioni cognitive di grado lieve sono risultate discretamente frequenti (circa il 10%), tipicamente esordite nella fase post-infettiva di COVID-19 (17) e caratterizzate da una durata piuttosto prolungata, compresa tra i 3 e i 6 mesi nella maggior parte dei casi. L'ictus ischemico è risultato la seconda sindrome neurologica per frequenza (20,5%), dato in linea con il registro europeo ENERGY, ma lievemente inferiore rispetto alla casistica dell'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo (3,8). La maggioranza dei casi di ictus ischemico (45%) si è verificata nella fase prodromica/asintomatica di COVID-19. La mortalità intraospedaliera nei pazienti COVID con ictus ischemico è stata molto elevata, pari al 27%, quindi decisamente superiore rispetto all'atteso in una popolazione con stroke ischemico (circa il 10%), come suggeriscono anche altri lavori (4,18). La sindrome di Guillain-Barré associata a COVID-19 è stata diagnosticata nel 5% dei pazienti. Dai nostri dati la maggior parte dei pazienti ha sviluppato la sintomatologia neurologica nella fase acuta o post-infettiva di COVID-19, similmente a quanto riportato da Toscano et al. (7). Nella nostra popolazione, la sindrome di Guillain-Barré non è risultata un predittore indipendente di mortalità, anche se la sua prognosi in termini di un buon outcome neurologico nel medio termine è risultata inferiore all'atteso, pari a circa il 40%. L'encefalite è risultata la sindrome clinica neurologica meno frequente (2,3%), in linea con i dati pubblicati con Chou et al. (3). A causa dei criteri diagnostici richiesti per arrivare a una diagnosi di certezza di encefalite (19) e della sovrapposizione con il quadro clinico definito "encefalopatia acuta", che presenta criteri diagnostici meno stringenti, il dato di incidenza nella nostra popolazione potrebbe essere sottostimato (2). L'encefalite COVID-correlata ha mostrato una mortalità più bassa rispetto all'atteso (4,5%), anche nel lungo periodo, e un buon recupero neurologico a breve termine in oltre il 50% dei casi.

Le patologie con l'outcome neurologico più severo alla



dimissione e nei 6 mesi di follow-up, valutato mediante scala di Rankin modificata, sono state l'ictus ischemico o emorragico e la sindrome di Guillain-Barré, similmente a quanto osservato da Lant et al. (12). La mortalità intraospedaliera dell'intera popolazione NEURO-COVID (12,3%) risulta simile al lavoro di Chou et al. (3). Distinguendo le cause di morte in due categorie, insufficienza respiratoria da COVID-19 e patologia neurologica, abbiamo osservato che la causa di morte di gran lunga più frequente nella nostra coorte di pazienti è stata l'insufficienza respiratoria da COVID-19 (74%). L'infezione respiratoria clinicamente severa da SARS-CoV-2 sembrerebbe essere quindi il principale fattore di rischio indipendente di morte in pazienti NEURO-COVID, insieme all'età e ai valori elevati all'ingresso di D-dimero e PCR.

È bene, infine, fare una precisazione per quanto riguarda la correlazione causale tra l'infezione da SARS-CoV-2 e i principali disturbi neurologici riportati nella nostra coorte: diversamente dai precedenti coronavirus epidemici, SARS e MERS, prove certe di un interessamento diretto del sistema nervoso centrale a oggi non esistono, se non eccezionali testimonianze autoptiche, che restano

“ Infezione severa, età ed elevati valori di D-dimero e PCR all'ingresso sembrano i principali fattori di rischio indipendenti di decesso ”

ancora controverse (20,21). Nello studio NEURO-COVID, per stabilire il grado di associazione tra il disturbo neurologico e l'infezione da SARS-CoV-2, è stato deciso di utilizzare i criteri proposti da Ellul et al. (19). L'analisi dell'intera popolazione dello studio NEURO-COVID, che attualmente conta circa 2.500 pazienti arruolati, e il riferimento al “denominatore” costituito dal numero totale della popolazione di pazienti ospedalizzati per COVID-19 nei Centri partecipanti, consentiranno di rispondere ad alcune

importanti domande ancora aperte, in particolare per quanto riguarda la quantificazione del rischio di sviluppare specifici disturbi neurologici nei pazienti con infezione da COVID e la rispettiva forza della loro relazione causale. ▲



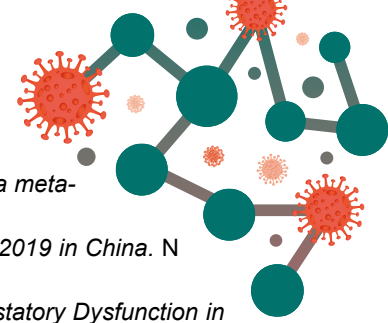
Tempo di lettura consigliato: 45 minuti



Obiettivo formativo: Tematiche speciali del S.S.N. e/o S.S.R. a carattere urgente e/o straordinario individuate dalla Commissione nazionale per la formazione continua e dalle regioni/province autonome per far fronte a specifiche emergenze sanitarie con acquisizione di nozioni tecnico-professionali (Codice 20, Tabella A)

Bibliografia

1. Mao L, Jin H, Wang M et al. *Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*. JAMA Neurol. 2020; 77: 683-90.
2. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA et al. *Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study*. Lancet Psychiatry. 2020; 7(10):875-82.
3. Chou SH, Beghi E, Helbok R et al. *Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium*. JAMA Netw Open. 2021; 4(5): e2112131.
4. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF et al. *Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry*. Int J Stroke. 2020 :1747493020959216.
5. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW et al. *Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies*. Intensive Care Med. 2020; 46(5): 1020-2.
6. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I et al. *Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study*. J Infect Dis. 2021; 223(1): 28-37.
7. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S et al. *Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2*. N Engl J Med. 3822020. p. 2574-6.
8. Rifino N, Censori B, Agazzi E et al. *Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy*. J Neurol. 2020:1-8.
9. Jin JM, Bai P, He W et al. *Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality*. Front Public Health. 2020; 8:152.
10. Mukherjee S, Pahan K. *Is COVID-19 Gender-sensitive?* J Neuroimmune Pharmacol. 2021; 16(1):38-47.
11. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ et al. *Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review*. Allergy. 2021; 76(2):428-55.
12. Suzannah Lant BS, Sofia Cividini, Jonathan Cattrall et al. *Prognostic indicators and outcomes of hospitalised*



COVID-19 patients with neurological disease: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet Neurol. 2021, in press.

13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.* N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.

14. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. *The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.* Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;163(1):3-11.

15. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F et al. *Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study.* Clin Infect Dis. 712020. p. 889-90.

16. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. *Post-acute COVID-19 syndrome.* Nat Med. 2021;27(4):601-15.

17. Huang C, Wang Y, Li X et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Lancet. 2020; 395(10223):497-506.

18. Sweid A, Hammoud B, Bekelis K et al. *Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019.* Int J Stroke. 2020; 15(7):733-42.

19. Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al. *Neurological associations of COVID-19.* Lancet Neurol. 2020; 19(9):767-83.

20. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z et al. *Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2).* J Med Virol. 2020; 92(7):699-702.

21. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N et al. *Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians.* Rev Neurol (Paris). 2021; 177(1-2):51-64.