

5 LUGLIO 2021

EVENTO

*BRAINART: MUSICA, MOVIMENTO E
PATOLOGIE DEMENTIGENE*

PATOLOGIE DEMENTIGENE E COVID

DOTT.SSA PAOLA BASILICO

MEDICO NEUROLOGO

ASST LECCO

- La demenza come fattore di rischio
- Effetti della pandemia su persone affette da demenza
- COVID19 come causa di demenza

La demenza è un fattore di rischio

- 20% dei decessi da COVID19 in persone con demenza
- prevalenza di demenza: pz con COVID19 deceduti > pz con COVID19 non deceduti (17,5% vs 5,4%)
- la presenza di demenza aumenta di 4 volte la probabilità di morire in infetti da SARS-CoV-2.

[Canavelli et al., 2021]



- Frequenti comorbidità
- Meno terapie di supporto
- Esclusione dalle unità di terapia intensiva
(4.5% dei pz deceduti COVID19 e demenza
vs 23.2% dei pz deceduti con COVID19 senza demenza)

- Manifestazioni atipiche all'esordio (alterazioni comportamentali, alterato stato di coscienza)
- Elevata prevalenza di demenza nei contesti più colpiti (RSA)

[Canavelli et al., 2021]

Ipotesi biologiche

- Malattia di Alzheimer:

Aumentati livelli di ACE-2 nel tessuto cerebrale di malati di AD [Ding et al., 2020]

Genotipo ApoE come possibile fattore predisponente all'infezione COVID19 [Kuo et al., 2020]

Ruolo delle citochine infiammatorie (IL-1 β , IL-6) [Toniolo et al., 2021]

Effetti della pandemia su persone con demenza

Pazienti NON infettati

Peggioramento di: - deficit cognitivo

- autonomia

- disturbi comportamentali

Incremento dello stress nel caregiver

[Canavelli et al., 2021]

Disturbi comportamentali

Insorgenza de novo (26%) o peggioramento (52%)

- Irritabilità
- Insonnia
- Agitazione
- Apatia
- Ansia

[Cagnin et al., 2020]

Malattia di Alzheimer → ansia e depressione

Demenza a corpi di Lewy → allucinazioni e disturbi del sonno

Demenza frontotemporale → wandering e alterazioni dell'appetito

[Cagnin et al., 2020]



- Isolamento
- Cambiamenti della routine quotidiana
- Meno strategie di controllo possibili

- Sospensione dei Servizi dedicati (es Centri Diurni)
- Ridotto accesso ai servizi medici → autogestione della terapia

Aumento dei decessi in persone con demenza durante la pandemia

In Inghilterra 17 316 decessi per Alzheimer o altre demenze in aprile 2020

3 volte di più rispetto al dato atteso

[Howard et al., 2020]



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 - n. 61/2020

**Indicazioni *ad interim*
per un appropriato sostegno
alle persone con demenza nell'attuale
scenario della pandemia di COVID-19**

Tavolo per il monitoraggio e implementazione
del Piano Nazionale delle Demenze

Versione del 23 ottobre 2020

Riorganizzazione delle attività cliniche e assistenziali:

- Attività da remoto
(colloqui clinici, valutazioni cognitive, teleriabilitazione, prescrizione di presidi)
 - Colloqui telefonici
 - E-mail
 - Telemedicina

- Rendere sicura l'attività clinica in presenza
(contatto telefonico preliminare, DPI, distanziamento, monitoraggio operatori ...)



Assistenza alla persona con demenza in diversi contesti:

Domiciliare

Informazione e formazione del care-giver:

- ✓ Misure igienico-sanitarie
- ✓ Accesso a servizi sanitari per urgenze
- ✓ Riconoscere i sintomi da COVID19
- ✓ Instaurare una routine
- ✓ Gestire le alterazioni comportamentali
- ✓ Garantire la continuità delle cure e aderenza alla terapia



Assistenza alla persona con demenza in diversi contesti:

Semiresidenziale e residenziale:

- ✓ Identificare referente COVID19
- ✓ Accesso contingentato
- ✓ Monitoraggio pazienti e operatori
- ✓ Sanificazione ambientale, DPI, distanziamento
- ✓ Contatti “virtuali” con familiari
- ✓ Possibilità di isolamento di casi sospetti o accertati
- ✓ Regolamentazione dei nuovi ingressi



Altri aspetti:

- Esecuzione di tamponi in pz non collaboranti
- Accesso a terapie intensive:
il triage deve sempre basarsi su prognosi individuale del pz
- Gestione farmacologica del pz con COVID19 e demenza (interazioni, rimodulazione neurolettici)
- Terapie palliative e fine vita



COVID19 come causa di demenza

Sars-CoV-2 tropismo primariamente respiratorio, ma:

- Può causare sintomi neurologici
- Ricontrato nel liquor
- Può indurre neuroinfiammazione

Altri coronavirus umani

Nelle epidemie da Sars-CoV-1 (2002) e MERS (2012) fino al 20% dei pazienti riportarono deficit di memoria, ma anche alterazioni comportamentali e psicosi.

Nella maggior parte dei casi risoluzione pressoché completa dei sintomi (delirium, PTSD)

Nessun caso accertato di AD o FTD associato a Sars-COV-1 o MERS

[Rogers et al., 2020]

Sars-CoV-2 – manifestazioni neurologiche

- Anosmia/ageusia
- Patologie cerebrovascolari
- Encefalite
- Sindrome di Guillain Barré
- Cefalea
- Crisi epilettiche
- Mialgie

[Romero-Sanchez et al., 2020]

COVID19 come causa di demenza

Frequenti deficit cognitivi insorti dopo l'esposizione a Sars-CoV-2: fino a 80% nei pz ospedalizzati

[Jaywant et al., 2021]

Ridotte performance ai test neurocognitivi rispetto ai controlli [Zhou et al., 2020]

Forma severa di COVID19: agitazione (69%), confusione (65%), segni piramidali (67%), sindrome disesecutiva (33%) [Helms et al., 2020]

→ Pattern simile ad altre forme di ARDS

Deficit cognitivo indotto da COVID19

Deficit cognitivi più frequenti:

- Working memory 55%
- Set shifting (cambiare focus attentivo) 47%
- Abilità attentive 46%
- Processing speed 40%

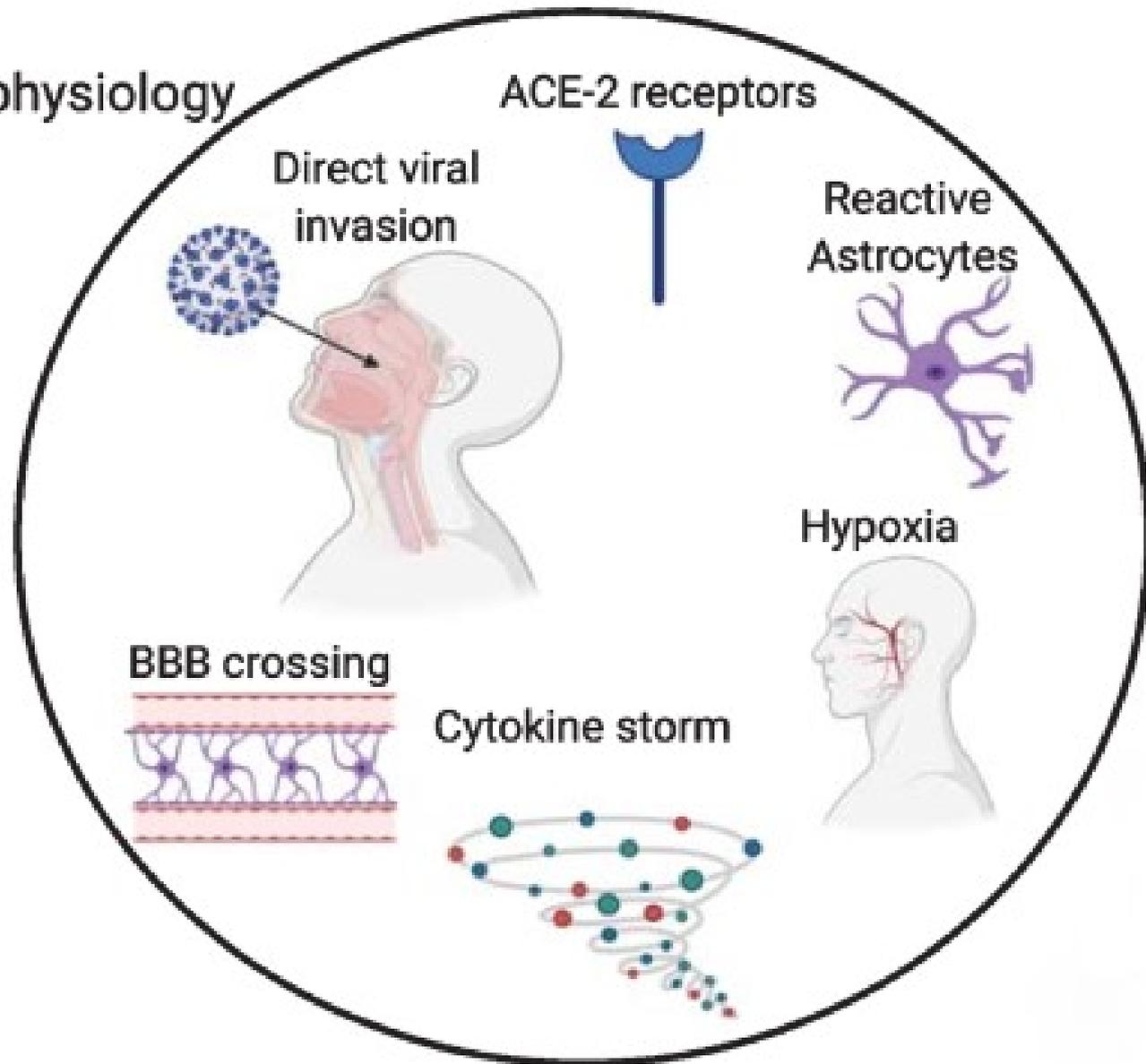
[Jaywant et al., 2021]

Deficit cognitivo indotto da COVID19

- ipotesi eziopatogenetiche -

- COVID19 severa: ipossia, ventilazione, sedazione
- Eventi cerebrovascolari
- Meccanismo sistemico (“cytokine storm”)
- Danno del microcircolo cerebrale e neuroinfiammazione [Zhou et al., 2021]
- Invasione diretta del SNC da parte del virus

Pathophysiology



Deficit cognitivo indotto da COVID19 - ipotesi eziopatogenetiche -

Neurotropismo:

Recettori ACE2 riscontrati nelle cellule muscolari lisce dei vasi cerebrali [He et al., 2020]; possibile espressione anche in plessi corioidei, tronco encefalico e neuroni neocorticali [Chen et al., 2021]

Recettori secondari per Sars-CoV-2 (neuropilina-1, BSG) espressi in diverse cellule cerebrali [Iadecola et al., 2020]

Deficit cognitivo indotto da COVID19

- ipotesi eziopatogenetiche -

Neurotropismo:

Modelli di organoidi e topi transgenici: Sars-CoV-2 può infettare neuroni e indurre morte neuronale [Song et al., 2020]

Neuroni dopaminergici derivati da cellule staminali sono suscettibili a infezione da Sars-CoV-2 [Yang et al., 2020]

Deficit cognitivo indotto da COVID19 - ipotesi eziopatogenetiche -

Neurotropismo:

Studi su liquido cefalorachidiano:

- riscontro di bassa carica di RNA virale nel liquor di pazienti con encefalopatia/encefalite [Moriguchi et al., 2020; Solomon et al., 2020]
- Evidenza di infiammazione liquorale in assenza di virus [Bernard-Valnet et al., 2020; Ye et al., 2020]

Deficit cognitivo indotto da COVID19

- ipotesi eziopatogenetiche -

Invasione del SNC – via olfattoria

Anosmia + aumentato segnale in MR nella corteccia olfattoria.

Ipotesi: endocitosi del virus → trasporto neuronale retrogrado → diffusione trans-sinaptica in altre regioni cerebrali

ACE2 e TMPRSS2 nella mucosa nasale, epitelio o neuroni olfattivi?

[Iadecola et al., 2020]

Deficit cognitivo indotto da COVID19

- ipotesi eziopatogenetiche -

Invasione del SNC

Superamento della barriera ematoencefalica

Ipotesi: virus circolante, citochine, proteine virali e complessi molecolari da cellule danneggiate infiammano e danneggiano la BEE → invasione dello spazio perivascolare e della microglia → danno neuronale

Passaggio attraverso cellule immunitarie infettate

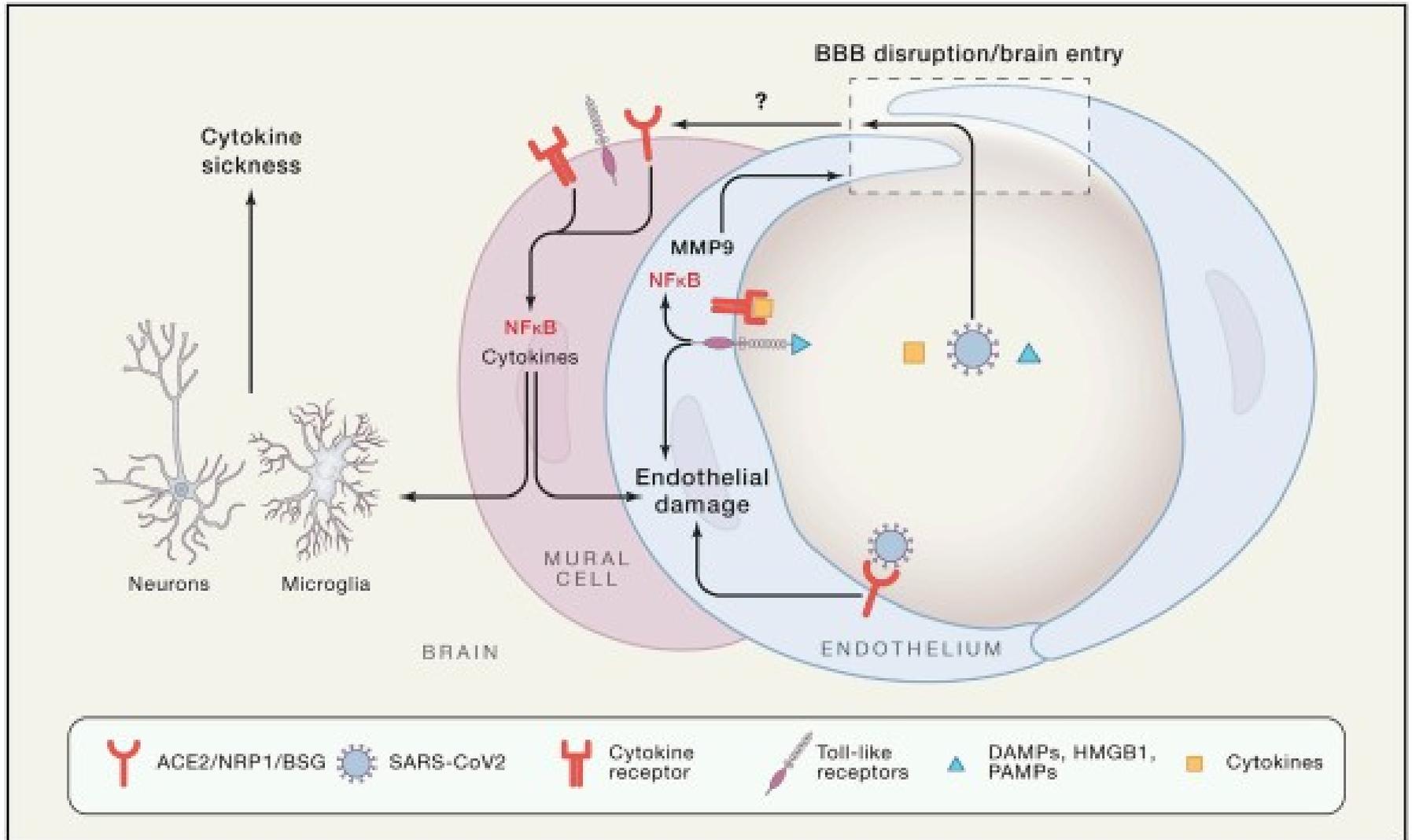


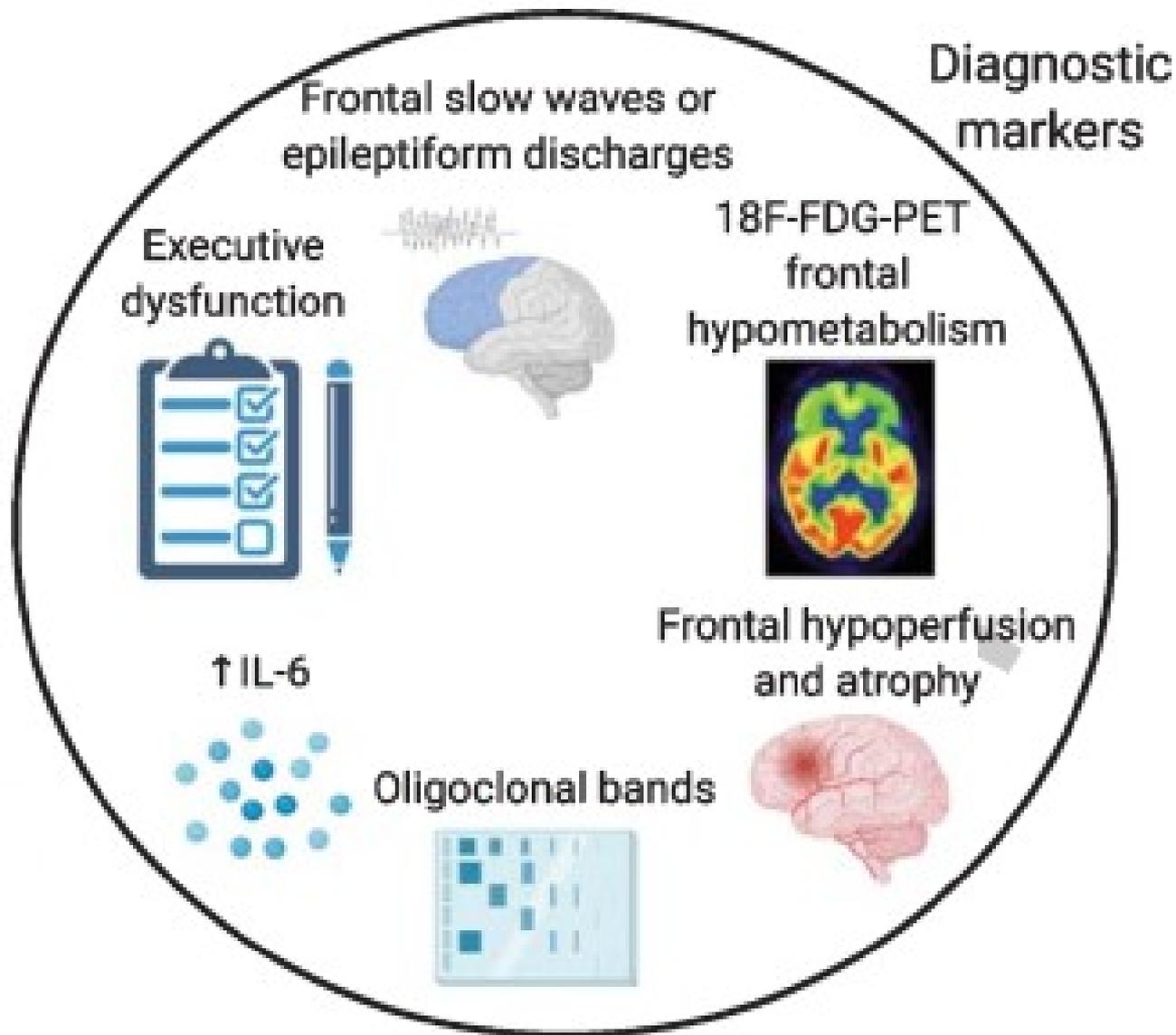
Figure 2. Potential Mechanisms of Vascular Damage and Brain Entry of SARS-CoV-2

Circulating virus, cytokines, DAMPs, and PAMPs could act on endothelial cells, leading to inflammation and opening of the BBB. Once in the perivascular space and these factors could induce inflammation in vascular mural cells and brain resident myeloid cells (microglia and macrophages). The resulting cytokine production could affect neuron neuronal function leading to the cytokine sickness, a potential cause of encephalopathy in COVID-19.

Deficit cognitivo indotto da COVID19

- biomarcatori -

- Sintomi disesecutivi e comportamentali
- RM: Iperperfusione frontale
- EEG: rallentamento nelle regioni frontali
- PET-FDG: ipometabolismo frontale
- Liquor: presenza di bande oligoclonali



[Toniolo et al., 2021]

Effetti a lungo termine

Necessità di studi longitudinali a lungo termine

Studio francese

Dopo 110.9 giorni dall'infezione sintomi più ricorrenti: - astenia (55%)

- dispnea (41.7%)
- deficit mnesici (34.2%)
- disturbi del sonno (30.8%)
- deficit attentivi (26.7%)

[Garrigues et al., 2020]

Effetti a lungo termine

Studio su 3762 pazienti a 7 mesi

Deficit di attenzione, memoria a breve termine,
funzioni esecutive

Impatto sulla capacità di rientro al lavoro

[Davis et al., 2020]

Conclusioni

- Demenza importante fattore di rischio per COVID19 → fattori sociali, clinici e biologici
- Forte impatto della pandemia su pazienti affetti da demenza → modifica dell'organizzazione dei servizi e al domicilio
- COVID19 come causa di demenza: varie ipotesi biologiche
- Impatto a lungo termine ?

Grazie per l'attenzione