

Sei qui: [Home](#) > [Volume 22](#) > Encefalopatia subacuta in corso di infezione da SARS-CoV-2 in paziente con disturbo bipolare

Volume 22 - 25 Marzo 2021

Numero speciale: "Salute mentale e contesto pandemico"

Case report. Encefalopatia subacuta in corso di infezione da SARS-CoV-2 in paziente con disturbo bipolare

Autore

Guido Chiti
SOC Neurologia Prato - Azienda USL Toscana Centro

(Ricevuto l'11 febbraio 2021; accettato il 21 febbraio 2021)

Riassunto

Il COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) è una malattia virale causata da un nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) che colpisce in maniera preferenziale le cellule delle basse vie aeree con un ampio spettro clinico, da forme pauci/asintomatiche a forme più aggressive con insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione meccanica invasiva. Tuttavia, fin dai primi mesi di pandemia, è emerso chiaramente che il COVID-19 è in realtà una malattia multi-sistemica che non si limita al sistema respiratorio ma può coinvolgere anche il sistema vascolare e nervoso, sia centrale che periferico. Fra le presentazioni cliniche neuro-psichiatriche sono descritte encefaliti, delirium, agitazione psicomotoria, disturbi di attenzione ed esecutivi, fino a quadri di vera e propria catatonia e mutismo acinetico. La patogenesi di tali disturbi rimane tuttora oggetto di speculazione. Il caso qui riportato riguarda un uomo di 69 anni con storia di disturbo bipolare di tipo I che in corso di un'infezione da COVID-19, asintomatica sul piano respiratorio, ha presentato un complesso corteo di sintomi neuropsichiatrici inquadrabili come una severa encefalopatia COVID-19 correlata ad esordio acuto-subacuto, da possibile coinvolgimento selettivo del microcircolo cerebrale.

Abstract

The new coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection caused by the new SARS-CoV-2 virus that preferentially affects the cells of the lower airways with a broad clinical spectrum, from a pauci-/asymptomatic course to more aggressive forms with acute respiratory failure requiring invasive mechanical ventilation. However, since the first months of the pandemic, it became clear that COVID-19 is actually a multi-systemic disease not limited to the respiratory system that can involve the vascular and nervous systems, both central and peripheral. Among the neuro-psychiatric presentations are reported encephalitis, delirium, psychomotor agitation, attention and executive disorders, and case of catatonia and akinetic mutism. The pathogenesis of these related disorders is still not clear. The case here reported concerns a 69-year-old man with a history of bipolar I disorder who presented complex neuropsychiatric symptoms during COVID-19 infection without respiratory complications. These manifestations can be classified as a severe COVID-19 encephalopathy with acute/subacute onset related to a possible selective involvement of the cerebral microcirculation.

Background

La malattia da coronavirus 2019 (coronavirus disease 2019 o COVID-19) è un'infezione virale causata da un nuovo tipo di coronavirus, denominato SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) (1) verosimilmente originata da uno *spillover* e scoperta per la prima volta a fine 2019 all'interno del *wet market* di Wuhan, in Cina (2, 3). Ad oggi (1° marzo 2021) i casi confermati di infezione nel mondo sono oltre 113.000.000, con più di 2.500.000 di morti e circa 250.000/300.000 nuovi casi al giorno (4). L'infezione da SARS-CoV-2 può rimanere asintomatica sul piano respiratorio o causare un ampio spettro di sintomi di diversa gravità, da un lieve coinvolgimento delle alte vie aeree fino a quadri di grave insufficienza respiratoria con sepsi e necessità di ricovero in ambiente intensivo per la ventilazione meccanica e il supporto emodinamico (3). È divenuto comunque rapidamente chiaro che COVID-19 è una malattia multi-sistemica che spesso non si limita al sistema respiratorio ma può coinvolgere anche cuore, reni, fegato, sistema vascolare e nervoso, probabilmente a causa della forte affinità del virus per il recettore dell'ACE2 umano, diffusamente espresso nell'organismo (5, 6, 7, 8, 9, 10). A seconda degli studi, vengono riportate percentuali di interessamento del sistema nervoso molto variabili ma sicuramente non trascurabili e probabilmente sottostimate. Il COVID-19 può coinvolgere il sistema nervoso centrale con sintomi quali cefalea, alterazioni dello stato di coscienza, delirium, ictus ischemico ed emorragico, crisi epilettiche, encefalite infettiva, meningite, sindromi disesecutive, disosmia/anosmia, disgeusia/ageusia, mielite acuta; può inoltre coinvolgere il sistema nervoso periferico con paresi, atonia, sindrome di Guillan-Barrè, sindrome di Miller-Fisher, polineurite (10). Oltre a sintomi puramente neurologici, COVID-19 si associa (spesso in overlap) anche a sintomi psichiatrici fra cui agitazione psicomotoria, disturbo di attenzione, confusione mentale, rigidità, alogia, abulia, fino a quadri di vera e propria catatonia e mutismo acinetico (11). Nonostante la letteratura abbondi di articoli sul COVID-19 e sulle relative implicazioni multiorgano, ivi comprese quelle riguardanti il coinvolgimento neuro-psichiatrico, non vi sono ancora indicazioni terapeutiche chiare in merito, che consentano una corretta e condivisa gestione della patologia. Baller e

collaboratori, in una recente revisione della letteratura, propongono un approccio multi-step per trattare il delirium correlato al COVID-19 basato sull'utilizzo di: 1. Melatonina 1-3mg; 2. Agonisti alfa-2 (dexmedetomidina e in alternativa cerotti di clonidina); 3. Antipsicotici (aripirazolo per delirium ipocinetico con disturbi percettivi); 4. Acido valproico o trazodone (in aggiunta); 5. Agonisti dopaminergici (amantadina o metilfenidato in caso di mutismo o catatonìa) (12). Rimangono ancora molte lacune sul corretto management del restante corteo sintomatologico di quello che possiamo definire "Neuro-COVID19".

Case report

FG è uomo di 69 anni affetto fin dall'età giovanile da un disturbo bipolare di tipo I in terapia stabile con carbolithium, duloxetina e acido valproico con ottimo compenso clinico. Il paziente è stato sempre in grado di svolgere una professione lavorativa di alto profilo e una vita sociale attiva. A novembre 2020, per comparsa di insonnia ed affaccendamento inconcludente, si è rivolto al Pronto Soccorso (PS) di pertinenza territoriale dal quale è stato dimesso con indicazione a terapia ipnoinducente. Dopo una settimana, per persistenza e peggioramento di sintomi, ha fatto nuovamente accesso in PS dove, oltre al potenziamento di dosaggio dell'acido valproico, è stata impostata terapia con promazina e tiapride. Per positivizzazione del tampone naso-faringeo per SARS-CoV-2, il paziente è stato ricoverato in degenza protetta, ove ha rapidamente manifestato intensa agitazione psicomotoria con psicosi acuta e allucinazioni visive e uditive, trattate in un primo momento con promazina e lorazepam e quindi, per scarsa risposta con elevato rischio di autolesionismo, con sedazione profonda, curarizzazione ed intubazione oro-tracheale (IOT). Trasferito in Rianimazione, nel sospetto di encefalite, è stata eseguita rachicentesi diagnostica e TC cranio con mdc, entrambe risultate nella norma (in particolare: C/F negativo, PCR e sierologie per liquor e batteri neurotropi negative, colturali per miceti negativi, ricerca per SARS-COV2 nel liquor negativa). Nei giorni successivi la sedazione con propofol è stata gradualmente sostituita con dexmedetomidina, il paziente è stato estubato e trasferito nuovamente in degenza medica dove è comparsa febbre e sopore profondo (GCS=3), con evidenza di sepsi da germi Gram+ che ha richiesto antibioticoteraia e nuova procedura di IOT. Dopo un'ulteriore breve permanenza in rianimazione, il paziente è stato nuovamente estubato e ri-trasferito in degenza medica, dove è giunto soporoso e marcatamente ipostenico ai 4 arti. È stata eseguita quindi una RM encefalo mdc, risultata nei limiti, ed un elettroencefalogramma (EEG), che ha mostrato la presenza di un rallentamento dell'attività di fondo. Nei giorni successivi, il paziente ha mostrato uno stato di vigilanza fluttuante con alcuni episodi di agitazione psico-motoria ed allucinazioni multisensoriali e non criticate. Dopo oltre 40 giorni di degenza e negativizzazione di tamponi naso-faringei consecutivi, il paziente è stato dimesso al domicilio a fine dicembre 2020 con persistenza di instabilità dell'umore, facile irritabilità e disturbo del sonno, in terapia con acido valproico 1500 mg/die e carbolithium 600 mg/die. Dopo pochi giorni dal rientro al domicilio, tuttavia, si è assistito ad una nuova recrudescenza dei sintomi con fasi di sonnolenza alternate a stati di agitazione, comparsa di segni extrapiramidali e conclamato decadimento cognitivo (MMSE 21.2/30). Nel sospetto di un parkinsonismo iatrogeno è stato ridotto il dosaggio di acido valproico ed è stata introdotta levo-Dopa. Per successivo nuovo sviluppo di agitazione psicomotoria e rialzo febbrile il paziente ha eseguito un ulteriore accesso ospedaliero, con quadro clinico all'ingresso caratterizzato da profonda sedazione e scarsa reattività agli stimoli esterni. Nel sospetto di un'encefalite autoimmune è stata impostata ex-adiuvantibus terapia con steroide a dosaggi medio/alti ed il paziente è stato nuovamente sottoposto a rachicentesi diagnostica, anche questa risultata nella norma (normali la

cellularità e le proteine, negative la ricerca di virus e batteri neurotropi e anche la ricerca di anticorpi onconeurali e anti-antigeni di superficie neuronale). L'esame EEG non mostrava significative alterazioni così come pure l'elettromiografia-elettroencefalografia (EMG/ENG) che ha escluso la presenza di critical illness. È stata quindi eseguita una PET cerebrale con 18-FDG (figura 1) che ha mostrato la presenza di una marcata riduzione del metabolismo corticale nelle regioni fronto-temporo-parietali di sinistra e parietali postero-superiori di destra, oltre che a livello talamico sinistro. Nel tentativo di stimolare la ripresa di coscienza, è stato eseguito un wash-out terapeutico con rapida risposta in termini di riacquisizione della vigilanza ma su uno sfondo di significativo stato di agitazione psico-motoria che è stata discretamente controllata con aripiprazolo e valproato a basso dosaggio. Il paziente ha quindi mostrato un progressivo miglioramento clinico in termini di vigilanza, risposta agli stimoli esterni e controllo dell'agitazione. Un successivo controllo di RM encefalo (figura 2) non ha mostrato lesioni correlabili alle aree di ipo-metabolismo evidenziate alla PET cerebrale, ma solo la presenza di un'alterazione di segnale in sede sottocorticale occipitale destra in FLAIR non ulteriormente caratterizzabile. Nei giorni seguenti la terapia psicoattiva è stata progressivamente ottimizzata al fine di bilanciare la ripresa della coscienza con il controllo del disturbo comportamentale. Dopo circa 20 giorni di degenza il paziente si presentava vigile, disorientato nello spazio, nel tempo e verso le persone, irritabile ed affaccendato, con numerose fluttuazioni di lucidità e della vigilanza.

Inviato in presidio di neuro-riabilitazione, il paziente è stato sottoposto a un'estesa valutazione neuropsicologica, che ha rilevato un profilo cognitivo caratterizzato da un'alterazione della funzionalità esecutiva con rallentamento dei tempi di esecuzione, deficit delle abilità di pianificazione, di astrazione e di giudizio, pur in presenza di adeguate abilità di selezione ed alternanza delle risorse attentive fra più stimoli. Si associava inoltre una ridotta esplorazione percettiva per lo spazio sinistro mentre i restanti domini cognitivi indagati sono risultati nella norma per età e scolarità.

Discussione e conclusioni

Il decorso e i reperti strumentali del caso in oggetto ci portano ad ipotizzare un'encefalopatia acuta/subacuta post-infettiva da COVID-19, con danno del microcircolo cerebrale (supportato dal riscontro di un ipo-metabolismo alla PET cerebrale con imaging di risonanza e liquor nella norma), a possibile eziopatogenesi autoimmunitaria (liquor negativo per SARS-CoV-2; esposizione di epitopi neuronali/neurovascolari?). Non riteniamo che vi sia una significativa e diretta relazione con la patologia psichiatrica di base del paziente (disturbo bipolare tipo I) che era sempre stato in ottimo controllo farmacologico fino al momento dell'infezione da SARS-COV2 che ha poi scatenato la comparsa di nuovi e gravi sintomi neurologici e psichiatrici, fino ad un quadro di conclamato decadimento cognitivo. La nostra ipotesi, formulata anche sulla base di dati aneddotici di letteratura, sarà necessariamente da confermare con studi osservazionali e dati derivanti dall'utilizzo sistematico di metodiche di imaging nucleare e di risonanza magnetica, al fine di comprendere l'eziopatogenesi delle manifestazioni neuropsichiatriche da COVID-19 e le eventuali ripercussioni terapeutiche.

Immagini

Figura 1: PET-FDG cerebrale di FG

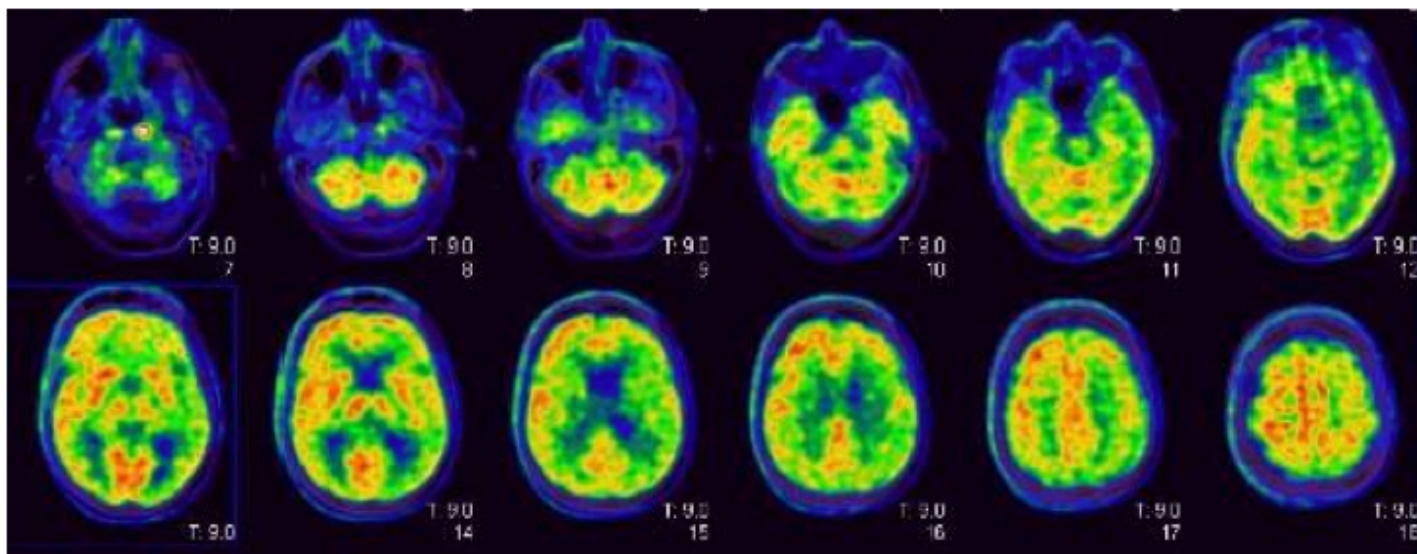
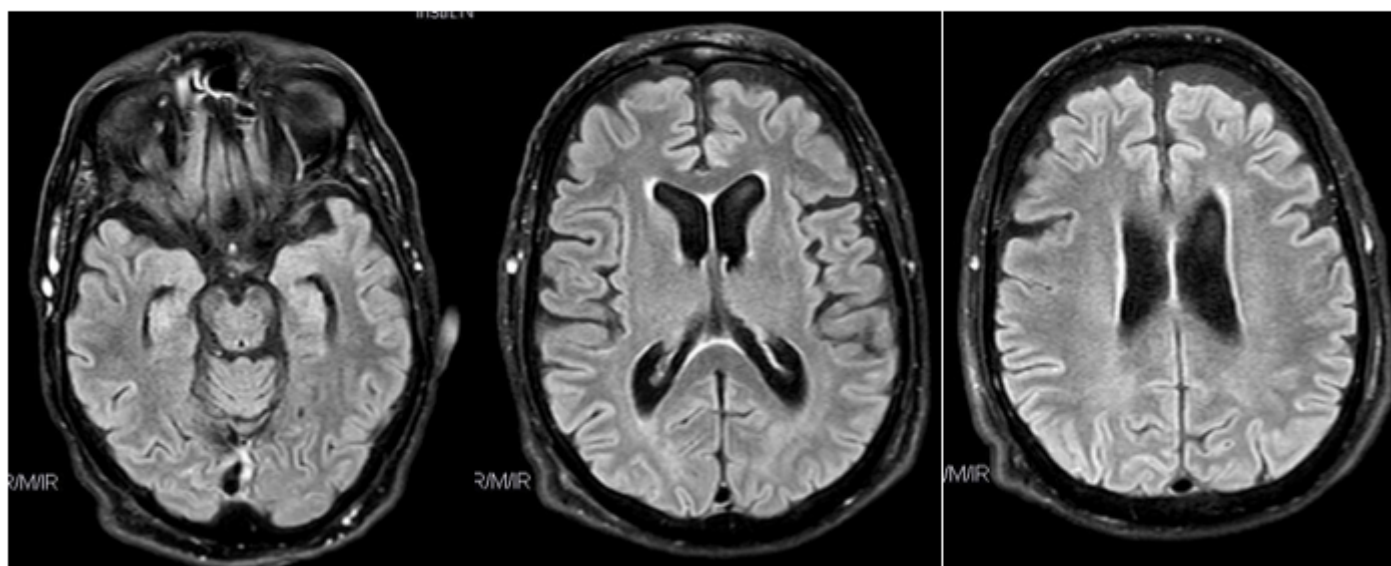


Figura 2: RM encefalo di FG (alcune sequenze della FLAIR assiale)



Bibliografia

- 1) <https://www.who.int/>
- 2) Tay MZ et al., The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020
- 3) Wiersinga WJ et al., Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020
- 4) <https://covid19.who.int/>
- 5) Collange O. et al., Coronavirus Disease 2019: Associated Multiple Organ Damage. Open Forum Infect. Dis. 2020
- 6) Wang T. et al., Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. Lancet 2020

- 7) Wang Y. et al., SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J. Hepatol. 2020
- 8) Yuki K. et al., COVID-19 pathophysiology: A review. Clin. Immunol. 2020
- 9) Zaim S. et al., COVID-19 and Multiorgan Response. Curr. Probl. Cardiol. 2020
- 10) Tancheva L. et al., Emerging Neurological and Psychobiological Aspects of COVID-19 Infection. Brain Sci. 2020
- 11) Pallanti S. et al., Neurocovid-19: A clinical neuroscience-based approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health sequelae. J Psychiatr Res. 2020
- 12) Baller EB et al., Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. Psychosomatics. 2020