

*A Roberto e Iole*

# ***Indice***

*Riassunto*

*Capitolo 1. Premessa*

*1.1. La pandemia da Covid-19*

*1.1.1 Epidemiologia*

*1.1.2 Virologia*

*1.1.3 Trasmissione e Prevenzione*

*1.1.4 Fisiopatologia e Clinica*

*1.1.5 Fattori di rischio e Prognosi*

*1.2. Sars-CoV-2: solo sindrome respiratoria acuta?*

*1.2.1. Alterazioni a carico del SNP dopo Covid-19*

*Capitolo 2. Contributo originale*

*2.1 Obiettivo*

*2.2 Disegno dello studio*

*2.3 Metodi*

*2.4 Risultati*

*2.5 Discussione*

*2.6 Conclusione*

*Capitolo 3. Appendice*

*Capitolo 4. Bibliografia e Sitografia*

## ***Riassunto***

Vi è un ormai documentato aumento di alterazioni a carico del sistema nervoso periferico nei pazienti a seguito di Covid-19. L'esperienza clinica e riabilitativa quotidiana durante il periodo di maggior incidenza di casi di Covid-19 in Italia, ha messo in evidenza un numero sempre maggiore di pazienti che pur accedendo al servizio di riabilitazione per alterazioni a carico dell'apparato respiratorio per cui si richiedeva un approccio fondato sulle migliori evidenze scientifiche in materia di riabilitazione respiratoria, finivano per presentare la necessità di un intervento integrato di neuro-riabilitazione per far fronte alle alterazioni di maggiore e minore interesse subentrate a carico del sistema nervoso periferico e concomitanti o successive a quelle respiratorie stesse. Quello che in un primo momento poteva sembrava frutto del caso, per cui non si supposeva alcuna possibile correlazione tra il virus Sars-Cov-2 e le manifestazioni neurologiche concomitanti o post-infettive, in un secondo momento, con l'aumentare dei soggetti che presentavano questo tipo di problematiche, è aumentato l'interesse non solo del mondo della riabilitazione ma anche dei clinici. Sebbene un rapporto di causalità sia rilevabile esclusivamente attraverso studi epidemiologici su larga scala, la volontà di tale revisione sistematica della letteratura è quella di individuare le complicanze a carico del sistema nervoso periferico dopo Covid-19, studiarne la possibile associazione e l'evoluzione prognostica.

Con la finalità di individuare le principali alterazioni e lesioni nervose periferiche, la loro natura clinica e prognosi, definirne i possibili meccanismi patogenetici avanzando spunti per possibili indagini future, sono stati ricercati e selezionati attraverso il motore di ricerca PubMed, utilizzando la stringa di ricerca " Covid-19 and Peripheral Nervous System Diseases" tutti gli studi che presentassero al loro interno una popolazione di pazienti Covid-19 adulta con manifestazioni associate a carico del sistema nervoso periferico, in lingua inglese.

In tale ricerca sono state incluse revisioni sistematiche e studi osservazionali. Tutti gli studi sono stati scaricati il giorno 7 Luglio 2023.

In base ai criteri di inclusione definiti, sono stati individuati un totale di 25 articoli provenienti da diversi paesi del continente europeo, asiatico ed americano, di cui 12, sono stati esclusi in base ad una prima valutazione di titolo ed abstract: 4 descrivevano le conseguenze neurologiche a seguito della vaccinazione anti-Covid-19; 4 non misuravano

il fenomeno delle complicanze neurologiche periferiche post-Covid-19; 3 mancavano dell'articolo in formato integrale; 1 non descriveva il disegno di studio.

Dei 13 studi rimasti, è stata eseguita un'attenta lettura integrale, a seguito della quale son entrati a far parte integrante della ricerca, 12 articoli.

Son stati identificati un totale di 1603 pazienti. La maggior parte degli articoli (75%) provengono da Paesi a medio e medio-alto reddito. I restanti (25%) da paesi a reddito medio-basso.

Dagli studi presi in rassegna è emerso che in tutti gli articoli analizzati, vi è una prevalenza di pazienti di sesso maschile rispetto ai pazienti di sesso femminile. L'età media dei pazienti, considerando le medie di ciascuno studio è 56.18 anni. In 5/12 studi si considera il ricovero dei pazienti in ICU, nei restanti non è specificato. La complicanza più frequente a carico del sistema nervoso periferico è la Guillain Barre Syndrome, analizzata in 7/13 articoli con forma classica, senso-motori demielinizante e prognosi nella maggior parte dei casi (3/4 studi) favorevole. Altre complicanze emerse, la meralgia parestetica, una forma di debolezza acquisita dovuta a ricovero in unità di cura intensiva (ICUAW) associata a neuropatia da malattia critica (CIN) e miopatia da malattia critica (CIM) ed ultimo, l'interessamento dei nervi cranici. Solo in questo tipo di alterazione il campione si è dimostrato più giovane, con età media 46.2 anni, con una forma di Covid-19 più lieve e con miglior outcome a fine decorso. Nei restanti quadri clinici, i campioni in esame presentano comorbidità preesistenti; inoltre, la severità della patologia costringe a una ospedalizzazione prolungata, al ricorso a ventilazione meccanica ed al posizionamento prono.

Il trattamento farmacologico in tutti i quadri clinici si basa sulla somministrazione di immunoglobuline, fatta eccezione per l'interessamento dei nervi cranici che prevede trattamento con glucorticoidi.

In linea generale per quanto sia possibile che il Covid-19 abbia avuto un ruolo trigger nello scatenare la comparsa di patologie a carico del sistema nervoso periferico, nella maggior parte degli studi in merito esaminati, il campione considerato è troppo piccolo e non rappresentativo della popolazione generale. Inoltre, trattandosi di studi osservazionali retrospettivi e di revisioni sistematiche di case series manca la presente di un gruppo di controllo, di confronto che permette di verificare la comparsa di alterazioni di tipo periferiche in assenza di Covid-19. In questo modo sarebbe possibile, infatti, ottenere dei

risultati certi in merito all'effettivo ruolo di Sars- Cov- 2 nell'essere un fattore determinante per la comparsa di patologie del sistema nervoso periferico. Ne consegue che son necessari altri studi multicentrici a conferma della fisiopatologia di base al fine di poterne verificare correttamente la clinica e gli outcome e di indagini che comprendano un gruppo di controllo che garantisca un confronto valido.

# Capitolo 1. Premessa

## 1.1 La pandemia da Covid-19

### 1.1.1 Epidemiologia

A Dicembre 2019, con i primi casi di Covid-19 a Wuhan in Cina, si è assistito all'affermarsi di modificazioni a livello globale, non solo nel campo della sanità ma anche negli stili di vita (Hanganu AR et al, 2023). La pandemia da Covid-19 ha sovraccaricato il sistema sanitario di molti stati e portato ad importanti perdite economiche (Ochani RK et al, 2021).

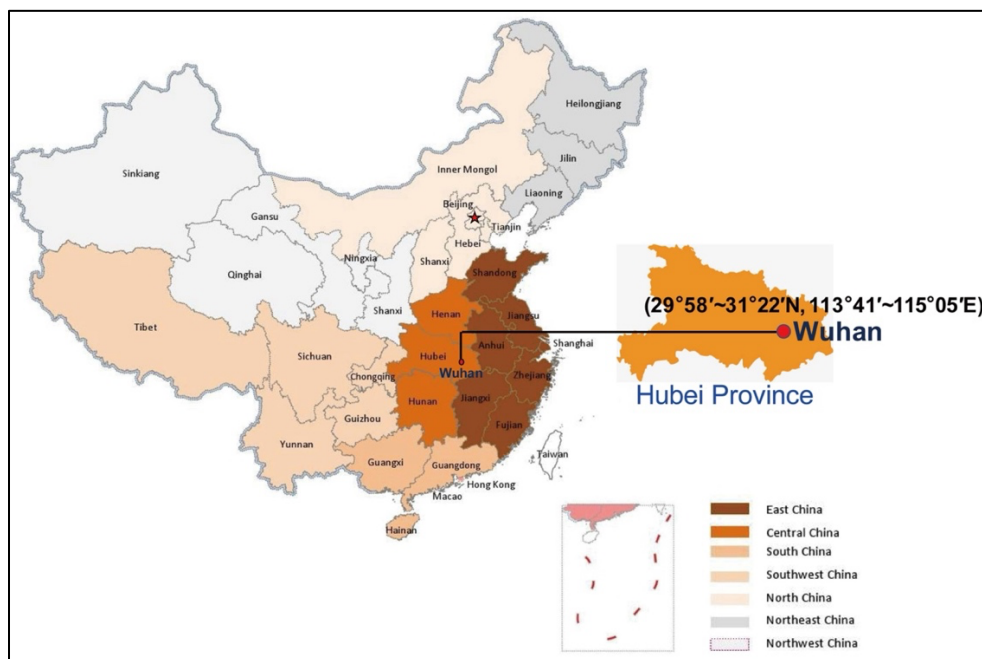


Figura 1- Localizzazione geografica di Wuhan, in provincia di Hubei in Cina. (Jin Y et al, 2020).

I primi casi accertati sono stati riscontrati in Cina. Diversi inspiegabili episodi di polmonite si sono diffusi da un mercato ittico nella provincia di Hubei, a seguire in altre parti della Cina stessa, in Europa, in Nord America ed in Asia. Ad oggi, l'origine è ancora incerta. La diffusione della malattia venne comunicata per la prima volta dalle autorità cinesi all'Organizzazione mondiale della sanità (WHO), il 31 Dicembre 2019. Il ceppo

responsabile è stato identificato nei primi giorni di Gennaio 2020 e denominato ufficialmente Coronavirus 2 della Sindrome Respiratoria Acuta Severa, abbreviato SARS-CoV-2 e inizialmente denominato nuovo Coronavirus 2019 (nCoV-2019). A partire da Febbraio 2020, la WHO ha definito la condizione clinica di cui è responsabile Sars-Cov-2, Covid-19, che dall'11 Marzo 2020 è stato dichiarato una pandemia a tutti gli effetti, con casi confermati in 114 paesi. A metà marzo, l'Europa aveva più casi che in qualsiasi parte del mondo, mentre il Covid-19 si era diffuso in più di 160 paesi. Entro la fine di Agosto 2020, gli Stati Uniti d'America presentavano il più elevato tasso di soggetti infetti da Covid-19 a livello globale, rappresentando quasi la metà di tutti i nuovi casi segnalati. Un aumento consistente di nuovi casi e decessi è stato osservato nel mese di Settembre 2020 nel Mediterraneo orientale, in Iraq, Iran e Marocco. Gli Stati Uniti d'America hanno continuato per molto tempo ad essere il paese con maggior tasso di incidenza e di mortalità. A dicembre 2020 una nuova variante di Sars-CoV-2 ha colpito i paesi del sud Africa, diffondendosi ancora più rapidamente delle precedenti. Si stima che a Gennaio 2021, Sars- CoV- 2 avesse infettato oltre 93 milioni di persone causando oltre 2 milioni di vittime (Ochani RK et al, 2021). La Figura 2 illustra la prevalenza di casi di Covid-19 registrati nel mondo indicando con una progressione cromatica i 20 Paesi con il più alto tasso cumulativo di infezioni da Dicembre 2019 a Gennaio 2021.

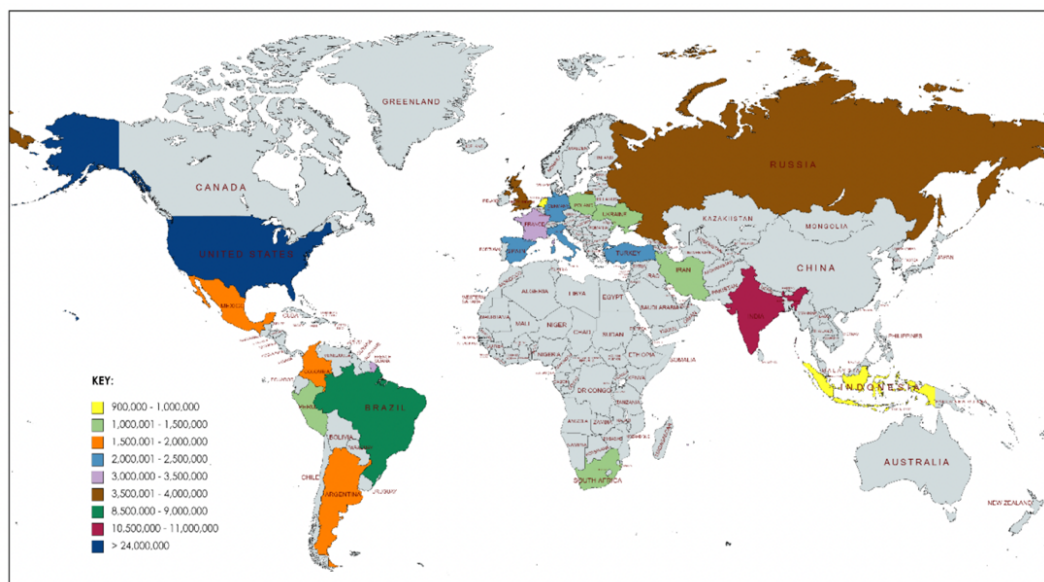


Figura 2- I 20 paesi leader colpiti da Covid-19 da Dicembre 2019 a Gennaio 2021 (Rohan Kumar O et al, 2021);

### 1.1.2 Virologia

L'agente virale patogeno responsabile di tale condizione clinica, come è stato precedentemente affermato, è una nuova forma di coronavirus, detto Coronavirus 2 (Sars-Cov-2) (Mao L et al, 2020). I coronavirus sono virus a RNA a singolo filamento avvolti, di natura zoonotica, che causano sintomi che vanno da quelli simili al comune raffreddore a sintomi respiratori, enterici, epatici e neurologici più gravi (Adhikari PS et al, 2020). Sono chiamati così per le punte a forma di corona che sono presenti sulla loro superficie. Quindi, Sars-CoV-2 è un  $\beta$ -coronavirus con genoma virale a RNA a filamento singolo, avvolto, non segmentato, con senso positivo. Ha un diametro di 60~100 nm e appare rotondo o ovale (Jin Y et al, 2020).

La figura 3 presenta le parti costitutive della particella in questione ed il suo genoma.

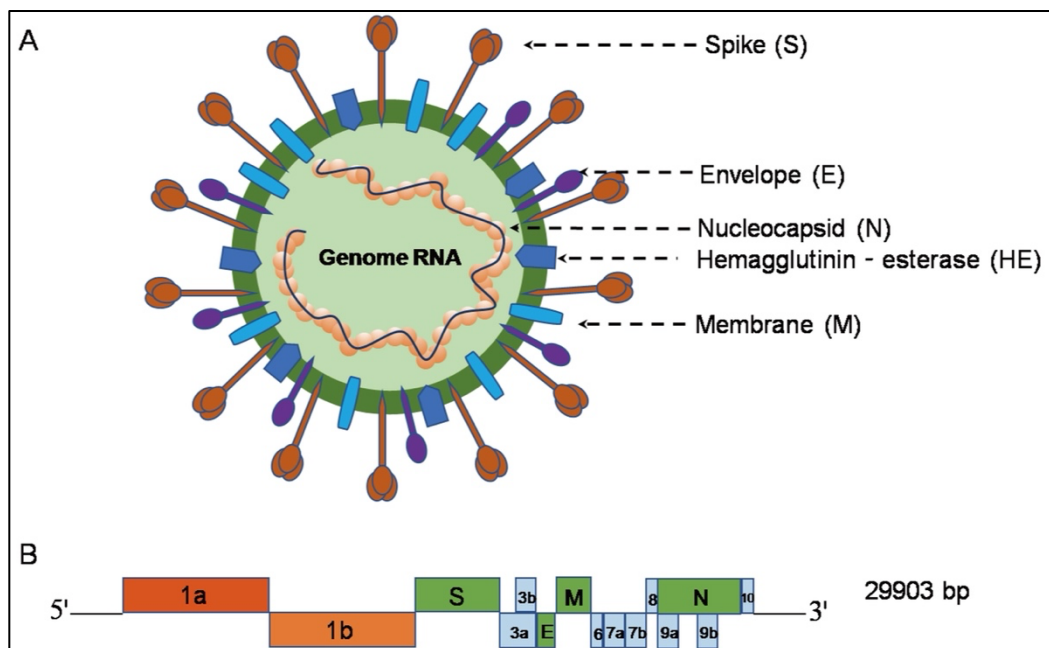


Figura 3 - Particella di  $\beta$ - coronavirus e genoma ( Jin Y et al, 2020)

I CoV sono genotipicamente e sierologicamente divisi in quattro sottofamiglie:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ -CoV (Jin Y et al, 2020). Le infezioni da CoV umane sono causate da  $\alpha$ - e  $\beta$ -CoV: ad oggi, i coronavirus umani conosciuti, comuni in tutto il mondo, sono sette, alcuni identificati diversi anni fa (i primi a metà degli anni Sessanta) e alcuni identificati nel nuovo millennio.

Coronavirus umani comuni:



- 1 - 229E (coronavirus alpha)
- 2 - NL63 (coronavirus alpha)
- 3 - OC43 (coronavirus beta)
- 4 - HKU1 (coronavirus beta)

Altri coronavirus umani:

- 5 - MERS-CoV (il coronavirus beta che causa la Middle East respiratory syndrome)
- 6 - SARS-CoV (il coronavirus beta che causa la Severe acute respiratory syndrome)
- 7 - SARS-CoV-2 (il coronavirus che causa la COVID-19) (Epicentro, ISS, 2020)

In merito alle proprietà chimico-fisiche, SARS-CoV-2 può essere inattivato dai raggi UV o riscaldato a 56 °C 30 minuti ed è anche sensibile alla maggior parte dei disinfettanti come etere etilico, etanolo al 75%, cloro, acido peracetico e cloroformio (Jin Y et al, 2020).

Il virus che causa il Covid-19, ha molte varianti, alcune di queste sono ritenute di particolare importanza a causa della loro maggiore potenziale trasmissibilità, dell'aumento della virulenza e della ridotta efficacia, verso di esse, dei vaccini. Dall'iniziale esordio, nel Novembre-Dicembre 2019, dell'epidemia di SARS-CoV-2 a Wuhan in Cina, sono state individuate migliaia di varianti genomiche del virus, riferibile all'elevato tasso di sostituzione nucleotidica.

### ***1.1.3 Trasmissione e Prevenzione***

La trasmissione di Sars-CoV-2 avviene tipicamente attraverso il contatto diretto uomo – uomo, mediante la via respiratoria, tramite goccioline di droplets o attraverso il contatto indiretto con superfici contaminate (Figura 4).

Si ritiene, infatti, che nella maggior parte dei casi la diffusione tra persone avvenga attraverso le goccioline respiratorie emesse da un individuo infetto mediante tosse o starnuti che, successivamente, vengono inalate da un soggetto sano che si trovi nelle vicinanze.

È possibile infettarsi anche dopo aver toccato superfici od oggetti dove sia presente il virus, portando poi le mani verso la propria bocca o verso il naso o gli occhi ma in percentuali molto basse.

È stato dimostrato che Sars-Cov-2 può sopravvivere fino a 3 ore per via aerea, aumentando notevolmente il rischio per ciascun individuo, di contrarlo.

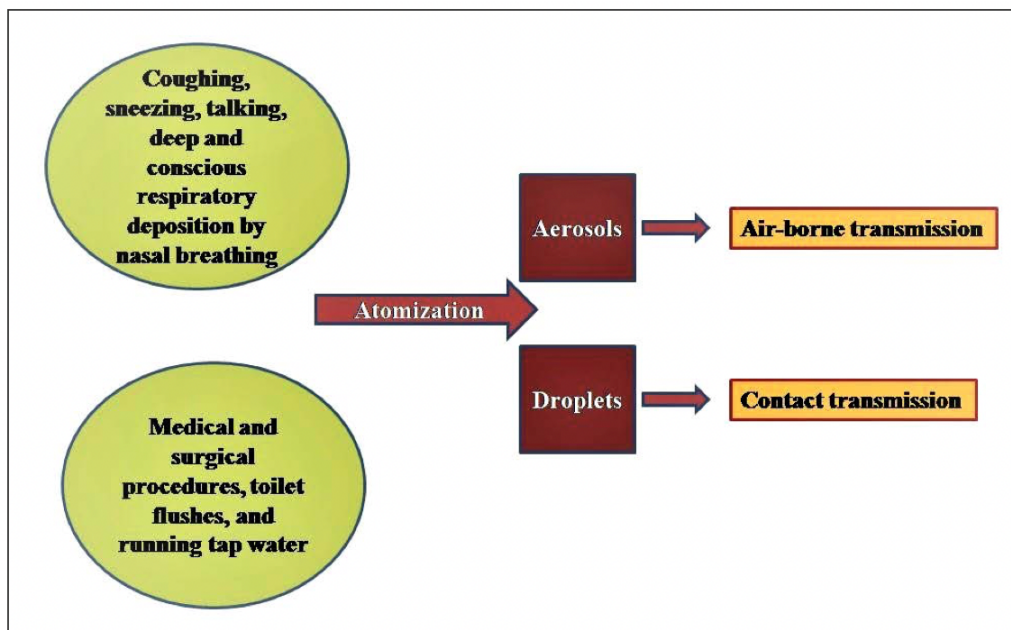


Figura 4 - I principali canali di trasmissione di Sars-CoV-2 (Rahaan A et al, 2021)

Quanto appena affermato permette di comprendere come si siano dovute attuare sin da subito delle misure di prevenzione e di contenimento nella diffusione del virus.

Ne son susseguite importanti modificazioni in ambito sanitario, comunitario e a livello relazionale.

Trattandosi di un virus la cui diffusione avviene tramite contatto diretto uomo-uomo si son dovute inevitabilmente porre delle misure di distanziamento sociale.

Le strategie e i metodi di controllo sono stati attuati su tre livelli: livello nazionale, livello della popolazione legata al caso e livello della popolazione generale (Adhikari SP et al, 2020).

Tuttavia, la miglior prevenzione è risultata sin da subito: evitare di esporsi al virus.

Nel dettaglio, tra le misure di prevenzione e controllo delle infezioni son state incluse:

- l'uso di maschere facciali;

- coprirsi il volto durante la tosse e gli starnuti con fazzoletti che verranno poi smaltiti in modo sicuro (o, se non sono disponibili fazzoletti, utilizzare un gomito flesso per coprire la tosse o lo starnuto);
- il lavaggio regolare delle mani con sapone o disinfezione con disinfettante per le mani contenente almeno il 60% di alcol (se acqua e sapone non sono disponibili);
- evitare il contatto con persone infette e mantenere il più possibile una distanza adeguata;
- astenersi dal toccarsi occhi, naso e bocca con le mani non lavate (Adhikari SP et al, 2020).

Si può ben capire che una società fondata sulla condivisione e sul contatto reciproco, ha profondamento risentito di tali modificazioni dello stile di vita. Ogni tipo di settore, ha dovuto attenersi a regole di isolamento sociale molto rigide che in alcuni casi hanno alimentato uno stato di timore verso il contatto con l'altro.

Dall'utilizzo delle mascherine, ai guanti, al distanziamento di almeno 2m, alla disinfezione e al lavaggio delle mani, si è arrivati a contenere per quanto possibile la diffusione e i danni di tale pandemia. Tuttavia, i maggiori risultati son arrivati con il programma di vaccinazione introdotto a livello mondiale.

Grazie a tale intervento e alle misure di prevenzione messe in atto si è assistito ad una progressiva diminuzione dei casi totali di Covid-19, come viene chiaramente presentato nel grafico sottostante riportato in figura 5.

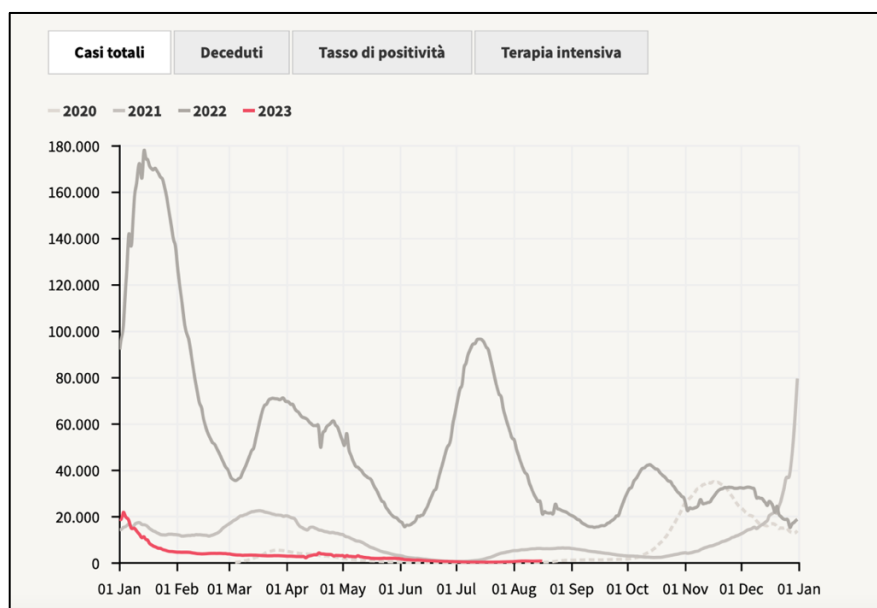


Figura 5- Casi totali di Covid-19 registrati di anno in anno (Il Sole 24 ore, Lab24)

### 1.1.4 Fisiopatologia e clinica

Sars-Cov-2 utilizza i recettori ACE2 per entrare nelle cellule dell'organismo umano, producendo un aumento dell'Angiotensina 2 (AT2) che a sua volta provocherebbe un potenziale incremento della permeabilità vascolare a livello polmonare potendo causare lesioni a questo livello. Circa l'83% dei recettori ACE2 è espresso sulla superficie luminale delle cellule epiteliali alveolari di tipo II, rendendole i serbatoi primari da cui scaturisce l'invasione virale (Ochani R et al, 2021).

Quindi, si presume che la replicazione virale primaria avvenga nell'epitelio della mucosa del tratto respiratorio superiore (cavità nasale e faringe), con ulteriore moltiplicazione nel tratto respiratorio inferiore e nella mucosa gastrointestinale (Jin Y et al, 2020).

Tuttavia, l'ampia distribuzione dei recettori ACE2 a livello dell'organismo umano, a livello cardiaco, renale, endoteliale ed intestinale fa sì che si possano verificare anche manifestazioni di tipo extra-polmonare. L'ACE2 è ampiamente espresso non solo nella mucosa nasale, nei bronchi, nel polmone, ma anche nel cuore, nell'esofago, nei reni, nello stomaco, nella vescica e nell'ileo. Tutti questi organi umani sono vulnerabili alla SARS-CoV-2.

Nella figura 6 è postulata la teoria sulla patogenesi dell'infezione da Sars-coV-2 secondo Jin Y et al (2020).

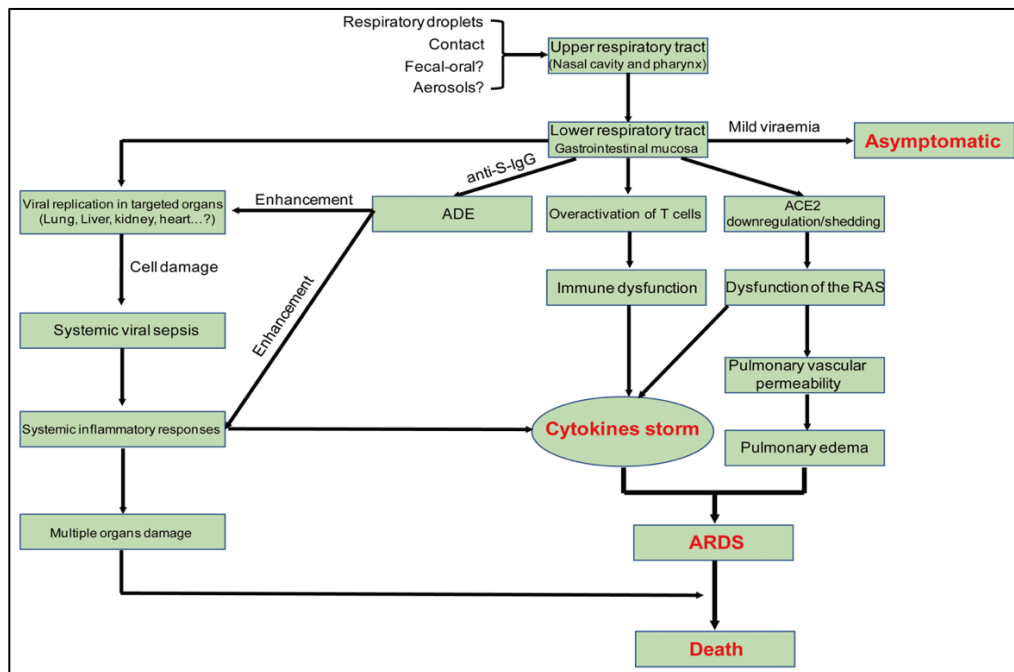


Figura 6 - Fisiopatologia Sars-CoV-2 (Jin Y et al, 2020)

Una volta entrato nell'organismo umano il periodo di incubazione di Sars-CoV-2 è in media 6.4 giorni a seguire del quale nei soggetti sintomatici compaiono le manifestazioni ed i segni clinici caratteristici come febbre, tosse, dispnea, mialgia e senso di fatica.

Tra i sintomi meno frequenti si trovano le alterazioni gastrointestinali e le manifestazioni cutanee come orticaria ed eruzioni.

Le manifestazioni neurologiche come cefalea, confusione, stanchezza, debolezza e alterazione del gusto e dell'olfatto sono tra le più comuni e frequentemente riferite dai pazienti con Covid-19.

Il Covid-19 è stato considerato un tipo di malattia infettiva autolimitante e la maggior parte dei casi con sintomi lievi può riprendersi in 1-2 settimane.

Si ritiene che l'infezione da Sars-CoV-2 può causare cinque esiti diversi:

- persone infette in modo asintomatico;
- casi da lievi a medi;
- casi gravi;
- caso critico;
- morte (Jin Y et al, 2020).

Mentre la maggior parte dei pazienti sviluppa una forma di malattia di entità medio-lieve, vi è un minor numero di casi che sviluppa una severa forma di ipossia per cui si richiede l'ospedalizzazione ed il supporto di ventilazione meccanica (Ochani R et al,2021). Tuttavia, vi sono anche forme di malattia che non si manifestano clinicamente e che caratterizzano quel ceppo di pazienti che viene definita come asintomatici. Proprio questi ultimi sarebbero responsabili della maggior diffusione della malattia in quanto è stato stimato che la trasmissione del virus per via asintomatica è responsabile del 25%-50% dei nuovi casi (Ochani R et al, 2021).

### ***1.1.5 Fattori di rischio e Prognosi***

L'età avanzata, la presenza di comorbidità, il sesso maschile e uno stato di immunodeficienza, rientrerebbero tra i fattori di rischio per Covid-19.

Queste condizioni esporrebbero non solo ad un maggior rischio di poter contrarre più facilmente la malattia ma anche alla possibilità di subirne delle conseguenze maggiori come il ricorso alla ventilazione meccanica. A supporto di quanto appena affermato, alcuni dati provenienti dagli Stati Uniti d'America riconoscerebbero l'obesità, un fattore di rischio predisponente non solo per l'ospedalizzazione ma anche per la possibilità di sviluppare una condizione di malattia più severa (Ochani R et al, 2021). Numerosi sono gli elementi che possono aggravare la prognosi di Covid-19. Il primo fattore prognostico è rappresentato dall'età, con malattia più severa con l'avanzare degli anni. La presenza di diabete, obesità e altre malattie come l'ipertensione sono patologie associate a prognosi peggiore (Fabris C et al, 2022). Una recente metanalisi di Saragih ID et al (2021), ha evidenziato che la fragilità è un elemento prognostico in grado di influenzare in modo determinante la mortalità di questi pazienti. In uno studio condotto da Carlo Fabris et al (2022), i pazienti con evoluzione più severa presentavano una maggiore età e BMI progressivamente più elevato con patologie quali ipertensione arteriosa, patologie cardiovascolari, diabete mellito e broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Le stesse risorse economiche ed il supporto familiare incidono sulla prognosi e correlano con una peggiore evoluzione di Covid-19. Inoltre, condizioni di sovraffollamento, di povertà e di scarso accesso ai servizi sanitari si sono dimostrati anche essi fattori predittivi di evoluzione sfavorevole della malattia Covid-19 (Fabris C et al, 2022).

## ***1.2 Infezione da Sars-Cov-2: solo sindrome respiratoria acuta?***

Il virus Sars-Cov-2 può provocare infezioni sistemiche multiple nell'uomo: oltre alle manifestazioni di carattere respiratorio, il Covid-19 si associa anche ad altre alterazioni e complicazioni di natura extra-polmonari: cardiache, cutanee, gastrointestinali, epatiche, renali e neurologiche.

Essendo l'ACE2 il target del virus in oggetto, poiché si trova anche nelle cellule dei bulbi olfattivi, al di là della mucosa nasale e nelle cellule del tronco encefalico, tale virus avrebbe le potenzialità per attaccare e danneggiare il tessuto nervoso stesso e condurre ad alterazioni patologiche. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi per spiegare il coinvolgimento del sistema nervoso durante Covid-19 (Deeb A et al, 2021): uno attraverso un'azione diretta del virus sull'endotelio che portando al rilascio

dell'interleuchina 6, determinerebbe sanguinamenti diffusi, l'attivazione del sistema del complemento e della cascata della coagulazione.

Un altro meccanismo individuato è rappresentato dalla possibilità di danno virale diretto verso il tessuto neuronale: durante la fase viremica, si verificherebbe un danno alla barriera protettiva ematoencefalica con l'accesso del virus a livello cerebrale mediante l'epitelio olfattivo. Il virus, in questo modo, riuscirebbe a danneggiare le terminazioni nervose periferiche e poi ad accedere al sistema nervoso centrale attraverso le giunzioni sinaptiche (Deeb A et al, 2021).

Quindi, come si può chiaramente evincere, Sars-Cov-2 avrebbe delle potenzialità sia neurotrofiche sia neuro-invasive.

Le alterazioni neurologiche che riguardano il sistema nervoso centrale variano da sintomi non specifici come cefalea, stanchezza, atassia e confusione mentale fino ad arrivare ad accidenti cerebrovascolari acuti, meningoencefaliti, epilessia e alterazioni neuro-immunologiche (Chakraborty U et al, 2021). I sintomi riferibili al sistema nervoso periferico sono meno frequentemente riportati e la loro caratterizzazione richiede indagini elettrofisiologiche che non sempre son state possibili nello scenario generale della pandemia da Covid-19 (Frithiof R et al, 2021).

In linea generale, i pazienti con una severa forma di Covid-19 son maggiormente a rischio di sviluppare complicazioni neurologiche (Frithiof R et al, 2021) sia a carico del sistema nervoso centrale sia periferico durante e a seguito di tale infezione e questo genere di individui, avrebbero un rischio maggiore di mortalità, aggravato dall'età avanzata e da un aumento degli indici infiammatori (Deeb A et al, 2021).

Tuttavia, tali manifestazioni e la loro patogenesi risultano ancora poco studiate (Estraneo A et al, 2021).

### ***1.2.1 Alterazioni a carico del SNP dopo Covid-19***

Tra le alterazioni a carico del sistema nervoso periferico dopo Covid-19 le più frequentemente riportate in letteratura sono:

- le **modificazioni del gusto e dell'olfatto**
- le **alterazioni della sensibilità e della funzionalità motoria**

- la comparsa di **miopatia**
- l'instaurarsi di una condizione clinica nota come **Sindrome di Guillain Barrè (GBS)**
- le **alterazioni** a carico dei **nervi cranici**

Si analizzano nel dettaglio.

Le **modificazioni del gusto e dell'olfatto** son risultate tra le più frequenti e comuni nei pazienti Covid-19. Un'alterazione del gusto che porta nell'individuo alla totale perdita della capacità di comprendere che tipo di sapore abbia un alimento, viene definita come ageusia. La perdita dell'olfatto, cioè della capacità di discriminare un tipo di odore da un altro, viene definita anosmia. Oltre a queste due condizioni vi son delle situazioni intermedie, che si identificano come una riduzione e non totale perdita delle capacità suddette, che vengono definite come ipogeusia e iposmia. Sars-CoV-2 non genera congestione nasale o rinorrea clinicamente significative che si potrebbero associare ad anosmia come in altre infezioni del tratto respiratorio superiore. Inoltre, è stato anche osservato che l'anosmia si manifesta precocemente nel processo patologico o in pazienti con lievi sintomi (A. Patel et al, 2020).

L'Accademia Americana di Otorinolaringoiatria ha affermato che l'anosmia si verifica nel 73% dei pazienti prima della diagnosi di Covid-19 e sarebbe il sintomo iniziale nel 26,6%, suggerendo che potrebbe essere un elemento di presentazione della malattia.

Inizialmente, l'anosmia e l'ageusia non sono stati sintomi riconosciuti nella definizione di Covid-19. Tuttavia, la crescente evidenza della comparsa di questi, in pazienti soprattutto asintomatici, ha fatto in modo che l'anosmia e/o l'ageusia di nuova insorgenza potessero essere utili come componente dello screening per il virus. A conferma di quanto affermato, in uno studio di Patel A. et al (2020), è emerso che più della metà dei pazienti con Covid-19 soffriva di uno di questi disturbi o di entrambe. Questi risultati suggeriscono che entrambe possono essere aggiunte tra i sintomi di malattia di Covid-19 e utilizzate per guidare le procedure di autoisolamento.

Le **alterazioni della sensibilità e della funzionalità motoria** riguardano un numero elevatissimo di condizioni diverse tra loro. Il sistema nervoso periferico come il sistema nervoso centrale può essere interessato da un eterogeneo gruppo di patologie di eziologia



e patogenesi differente che non permettono una schematizzazione lineare e ben definita delle condizioni che possono emergere a priori; si richiede un'attenta conoscenza e valutazione basata sulla sede del danno, sulla tipologia, sulla sua estensione e gravità. In linea generale si parla di neuropatia periferica, come di un disturbo funzionale del sistema nervoso periferico e come tale può determinare alterazioni di tipo sensitivo-sensoriale, motorio e autonomico-vegetativo. Quindi, i segni ed i sintomi di queste patologie variano a seconda del tipo di nervo coinvolto (motorio, sensitivo, misto) ed a seconda della porzione di nervo che è interessata (principalmente mielina e/o assone). La clinica stessa può presentare un coinvolgimento di severità variabile della forza muscolare, con deficit motori, nonché una alterazione della sensibilità di vario genere (ipoestesia, parestesie, disestesia, allodinia, sensazione di “punture di spillo” o “di bruciore”..).

La diagnosi delle neuropatie si basa principalmente sulla clinica, attraverso una corretta anamnesi ed una valutazione obiettiva. In alcuni casi gli esami di laboratorio possono essere utili. Gli esami strumentali sono sicuramente di supporto. Tra di essi, quello neurofisiologico risulta la prima scelta. Quest'ultimo prevede lo studio della velocità di conduzione motoria e sensitiva e lo studio elettromiografico ad ago.

Infine, un eventuale completamento con l'esame dei potenziali evocati sensitivi e motori permette di valutare la presenza di coinvolgimenti in altre sedi del sistema nervoso. Accanto a questi esami, finalizzati allo studio della funzione, sono disponibili valutazioni strumentali in grado di fornire informazioni morfologiche sulle strutture nervose coinvolte: in particolare, l'ecografia del nervo e la risonanza magnetica (Santilli V. Linee guida ed evidenze scientifiche in medicina fisica e riabilitativa, 2017).

La comparsa di **Miopatìa**, dopo o durante infezione da Sars-CoV-2 è correlabile ad una risposta infiammatoria immuno-mediata. I quadri clinici risultano variabili pur essendo in genere accomunati da deficit di forza, astenia, perdita della massa muscolare, presenza di crampi e movimenti involontari, alterazione del tono-trofismo e a volte dolore. La diagnosi, come per le neuropatie periferiche, è basata sulla clinica e si avvale del supporto degli esami di laboratorio e dell'esame elettromiografico.

Durante la pandemia da Covid-19, è stata individuata una condizione caratterizzata da una forma di debolezza acquisita dovuta ad una permanenza prolungata in unità di terapia intensiva (ICUAW). La fisiopatologia alla base di tale condizione si caratterizza per la

presenza di una forma di neuropatia da malattia critica (CIN) e miopatia (CIM), in cui i pazienti presentano flaccidità agli arti, debolezza e impossibilità di svezamento dal ventilatore. I pazienti con severo Covid-19 sarebbero predisposti a sviluppare ICUAW in quanto sottoposti a una prolungata ventilazione meccanica in associazione alla sedazione. In uno studio condotto da Frithiof R et al (2021) è emersa un'elevata incidenza dei casi di CIN nei pazienti Covid-19 ricoverati in terapia intensiva, rispetto ai pazienti ricoverati in ICU non Covid-19. L'aumento dei pazienti CIN-CIM Covid-19 ricoverati in ICU dipenderebbe da un ricorso molto più rilevante alla ventilazione meccanica, da un aumento di anestetici usati e di analgesici (Frithiof R et al, 2021).

La **sindrome di Guillain Barrè**, si identifica come una polineuropatia infiammatoria acuta, che colpisce il sistema nervoso periferico e che è caratterizzata da un progressivo e rapido coinvolgimento simmetrico ed ascendente dei segmenti corporei con alterazione della funzionalità motoria e delle capacità sensitivo-sensoriali. Si verifica la comparsa di progressiva debolezza degli arti con riduzione o perdita dei riflessi osteo-tendinei e comparsa di parestesia diffusa.

La Sindrome di Guillain Barrè è classificabile in diverse forme cliniche: la classica forma senso-motoria, para-paretica, motoria pura, sensitiva pura, la Sindrome di Miller e Fisher, la variante faringo-cervico-brachiale e la paralisi faciale bilaterale (Aladawi M et al, 2022).

Come riportato in Figura 4, le varianti più comuni della GBS, identificabili attraverso indagini elettrodiagnostiche, sono:

- AIDP poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria e acuta, in cui predominano il processo demielinizzante;
- AMAN neuropatia assonale motoria acuta, che interessa prevalentemente l'assone e le terminazioni nervose motorie;
- AMSAN neuropatia assonale motoria e sensitiva acuta che si configura come un disturbo assonale che interessa entrambi i sistemi motorio e sensoriale;

- Miller Fisher Syndrome;

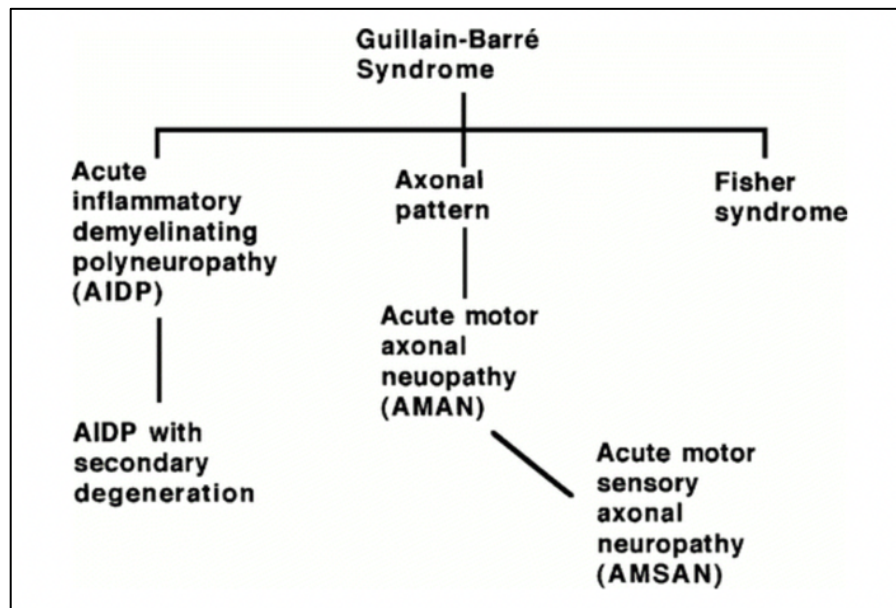


Figura 7 - Sottotipi GBS (Ho et al, 1998)

Poiché ad oggi non è ancora nota e ben definita l'eziopatogenesi di tale sindrome, si è soliti affermare che si tratta di una forma auto-immunitaria di carattere infiammatorio e progressivo. Viene ricondotta a diversi fattori patogenetici quali responsabili del danno al sistema nervoso periferico: C. Jejuni, CMV, Virus Epatite E, Epstein Barr e Ziza Virus. Proprio l'epidemia da Ziza virus nel 2016 ha determinato un aumento dell'incidenza di GBS.

Nel gennaio 2020 il primo caso di GBS correlato a Sars-Cov-2 è stato documentato in Cina (Aladawi M et al, 2022). Da uno studio condotto da L.M. Trujillo et al è emersa una chiara associazione tra le due condizioni patologiche: Covid-19 e GBS. Sars-CoV-2 infatti fungerebbe da elemento trigger per la comparsa di tale sindrome.

I **nervi cranici** o nervi encefalici sono un gruppo di fasci nervosi che originano direttamente dall'encefalo, più precisamente dal tronco encefalico e come tali, fanno parte del sistema nervoso periferico. Nell'uomo adulto fisiologicamente sono presenti 12 paia di nervi.

Sono convenzionalmente suddivisi in base alla loro funzione principale:

- Sensitivi → olfattivo (I), ottico (II) e vestibolo-cocleare (VIII);

- Motori → oculomotore (III), trocleare (IV), abducente (VI), accessorio (IX) e ipoglosso (XII);
- Misti → trigemino (V), facciale (VII), glossofaringeo (IX) e vago (X);

Nei pazienti Covid-19 son state documentate anche **alterazioni** a carico dei **nervi cranici**, dei quali son più frequentemente interessati il VII nervo cranico, il vestibolo-cocleare e l'olfattivo (Hanganu AR et al, 2023). Si tratta generalmente di pazienti giovani, con una forma di Covid-19 non severa, in cui l'interessamento di tali nervi può essere isolato o associato ad altre manifestazioni patologiche a carico del sistema nervoso periferico come la GBS. Tali pazienti si presentano con alterazioni della muscolatura della mimica faciale, anosmia, ageusia, areflessia, oftalmoplegia, e fascicolazioni oculomotorie (Deeb A et al, 2021).

Quanto descritto fino ad ora, permette di porre l'accento sulle alterazioni del sistema nervoso periferico più frequentemente riscontrate nei pazienti dopo Covid-19. Nonostante siano state meno indagate rispetto a quelle a carico del sistema nervoso centrale, la loro importanza è imprescindibile. Si tratta di condizioni che non solo compromettono lo stato di salute dell'individuo che ne è interessato, ma ne alterano anche la qualità di vita, già profondamente limitata da un contesto di forti restrizioni come quello della pandemia stessa. L'attenzione preliminare verso le problematiche di carattere respiratorio ha posto in secondo piano ed in alcuni casi ha portato a trascurare le modificazioni che si strutturavano a carico di altre strutture e apparati, come la comparsa di ageusia e anosmia, che si son rivelate nel corso del tempo, un elemento utile nell'attivare procedure di autoisolamento e per una diagnosi precoce.

Il concetto di salute come benessere bio-psico-sociale implica in maniera inevitabile la necessità di una presa in carico universale del paziente, da parte di un team multidisciplinare con una corretta individuazione delle problematiche esistenti e un corretto ed adeguato management di ognuna di esse. La presenza di molteplici condizioni patologiche in uno stesso paziente prevede la realizzazione di un programma di intervento che non si limiti alla sola gestione delle alterazioni principali di cui Sars-Cov-2 è responsabile, ma un tipo di approccio integrato.

## ***Capito 2 \_ Contributo originale***

### ***2.1 Obiettivo***

L'obiettivo di tale revisione sistematica della letteratura è quello di individuare le conseguenze principali prodotte dall'infezione da Covid-19 a carico del sistema nervoso periferico, definendone le caratteristiche cliniche salienti.

L'interesse nasce da un riscontro avvenuto nella pratica riabilitativa, di una sempre maggiore necessità di far fronte a problematiche neurologiche a carico del sistema nervoso periferico dopo infezione da Sars-CoV-2.

Se in prima istanza l'attenzione si è focalizzata sulle problematiche di tipo respiratorio e sulla necessità di interventi riabilitativi che rispondessero alle migliori e più efficaci evidenze scientifiche in materia di riabilitazione respiratoria, in un secondo momento l'interesse si è focalizzato anche su quelle che sembravano essere problematiche aggiuntive e correlabili all'infezione virale stessa, come quelle neurologiche.

In modo particolare, le disfunzioni e complicazioni a carico del sistema nervoso periferico, meno descritte e meno affrontate, hanno costituito tuttavia un elemento profondamente presente e caratterizzante molti dei pazienti che hanno sofferto di Covid-19 incontrati lungo il percorso di riabilitazione.

Quindi lo scopo ultimo è proprio quello di fornire uno strumento utile ai riabilitatori per poter acquisire una visione d'insieme delle possibili alterazioni derivabili a seguito dell'infezione da Sars-Cov-2, orientato alla buona pratica clinica e sulla base dei migliori e delle più aggiornate evidenze scientifiche in materia di riabilitazione, attuando un intervento multi-specilistico.

### ***2.2 Disegno dello Studio***

Il giorno 7 Luglio 2023 son stati sistematicamente individuati attraverso il motore di ricerca PubMed, tutti gli studi pubblicati che riportassero al loro interno casi di pazienti adulti con diagnosi di Covid-19 e complicazioni a carico del sistema nervoso periferico.

La PICO Question che ha mosso l'indagine è: verificare se il Covid-19 possa essere un fattore di esposizione per la comparsa di complicazioni di carattere neurologico e più nello specifico di alterazioni a carico del sistema nervoso periferico.

Inizialmente la ricerca è stata orientata ad una valutazione della possibile influenza dell'ospedalizzazione dei pazienti Covid-19 sulla comparsa delle alterazioni neurologiche periferiche, con la volontà di verificare in maniera retrospettiva se effettivamente il decorso ospedaliero, in terapia intensiva o in reparto di degenza potesse essere stato un fattore trigger per la comparsa di lesioni periferiche.

È stata così costruita la PICO Question come segue:

<b>P</b>	<b>Pazienti Covid-19</b>
<b>I</b>	<b>Ospedalizzazione</b>
<b>C</b>	<b>Gestione a domicilio</b>
<b>O</b>	<b>Complicanze a carico del sistema nervoso periferico</b>

*Tabella 1- PICO Question;*

A seguire sono state elaborate molteplici stringhe di ricerca con diversi termini chiave e MESH:

((((((((((COVID-19) OR (SARS-COV-2)) AND (HOSPITAL STAY)) OR (HOSPITALIZATION)) OR (ICU)) AND (PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM))) OR (NEUROPATHY)) OR (COMPLICATION)) OR (CRITICAL ILLNESS)) OR (DISEASES).

<b>Popolazione</b>	<b>Fattore esposizione</b>	<b>Outcome</b>	
COVID -19 [MESH]	Hospital stay	Peripheral nervous system [MESH]	Neuropathy
SARS-COV-2 [[MESH]	Hospitalization	diseases	Complication
	ICU		critical illness

*Tabella 2- Costruzione sequenziale delle stringhe di ricerca;*

Chiaramente l'ospedalizzazione è correlata ad una maggiore gravità della patologia, in quanto pazienti asintomatici o in condizioni cliniche non a rischio, non hanno avuto bisogno di ricovero.

L'elevato numero di articoli emersi ha portato ad orientare la ricerca all'utilizzo del minor numero di parole chiave, centrando gli aspetti salienti del quesito di ricerca: l'associazione tra Covid-19 e la comparsa di complicanze nervose periferiche. In questo modo si è tolto il fattore ospedalizzazione, in quanto anche pazienti con sintomi lievi, hanno inevitabilmente subito alterazioni a carico di tale sistema, di entità minore, ma sempre di complicazioni periferiche si tratta, come l'ageusia e l'anosmia.

Quindi, non soltanto per l'elevato numero di articoli emersi, ma anche per la volontà e l'interesse di prendere in esame tutte le alterazioni possibili e non soltanto quelle determinate dall'ospedalizzazione, si è orientata la ricerca verso un'indagine più generale. Si è quindi voluto creare una stringa il più esile possibile e comprensiva del quesito di ricerca stesso, mettendo dei filtri che permettessero di circoscrivere il campo di indagine:

(COVID-19) AND (PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM DISEASES)

In merito ai filtri, son stati inseriti:

- Filtri relativi alla tipologia di studio:
  - studi osservazionali
  - revisioni sistematiche
- filtro sull'età del campione:
  - pazienti adulti >19 anni
- filtro sul periodo della ricerca:
  - 2020-2023.

## ***2.3 Metodi***

I **Criteri di inclusione** utilizzati in tale revisione sistematica della letteratura riguardano:

- la popolazione in esame: soggetti che hanno sofferto di Covid-19;
- l'età del campione: > 19 Anni;
- la presenza di complicazioni a carico del sistema nervoso periferico: il criterio non era selettivo; è stata considerata ogni alterazione individuabile a seguito di infezione da Sars-CoV-2;
- l'area geografica in cui è stato condotto lo studio: criterio non selettivo: sono stati inclusi studi provenienti da qualsiasi Paese nel mondo;
- disegno dello studio: sono stati inclusi sia revisioni sistematiche sia studi di tipo osservazionale;
- il periodo di pubblicazione degli studi: criterio non selettivo, sono stati inclusi tutti gli studi pubblicati prima della data di ricerca;
- lingua di pubblicazione: solo studi in lingua inglese.

**I criteri di esclusione:**

- complicazioni a carico del sistema nervoso periferico attribuibili alla somministrazione di vaccino anti- Covid-19;
- soggetti con pregresse alterazioni neurologiche periferiche;
- soggetti con diagnosi non certa di Covid-19.

## ***2.4 Risultati***

### **Selezione degli studi**

In merito all'eleggibilità degli studi è stata eseguita una prima valutazione dei 25 articoli prodotti, attraverso un'analisi del titolo dell'articolo e dell'abstract, seguita da una attenta revisione e lettura nell'insieme di ogni singolo studio.

Dal primo screening di titolo ed abstract ne son stati eliminati 12:



- 4 descrivevano le conseguenze neurologiche a seguito della vaccinazione anti-Covid-19;
- 4 non misuravano il fenomeno delle complicanze neurologiche periferiche post-Covid-19;
- 3 mancavano dell'articolo in formato integrale;
- 1 non descriveva il disegno di studio;

Dei 13 rimasti è stata eseguita un'attenta analisi dei contenuti, valutando la presenza dei criteri di inclusione e di esclusione e le singole parti che costituiscono lo studio.

Di questi 13 provenienti da 13 paesi diversi, 12 sono stati inclusi nella revisione sistematica. Uno è stato escluso in quanto non rispetta il criterio di inclusione relativo all'età del campione: da una lettura completa del testo è emerso che considera pazienti di ogni età.

Nella figura 8 sono riportati in maniera sequenziale le fasi della valutazione dell'eleggibilità degli studi ed in figura 9 in appendice è presentata la tabella data screening compilata attraverso il programma Microsoft Excel.

Dei 13 studi inclusi, sono state successivamente raccolte tutte le informazioni di interesse principale ed inserite in tabella Data Extraction utilizzando lo stesso programma (figura 10 appendice):

- informazioni sugli autori
- sull'anno di pubblicazione
- sul paese in riferimento all'affiliazione del primo autore
- sul periodo in cui è stata condotta la ricerca
- sull'obiettivo di ogni studio
- sull'outcome finale
- sui risultati principali emersi
- sugli eventi avversi incontrati

Infine, tutti gli articoli sono stati sottoposti ad una attenta analisi e valutazione qualitativa di cui è stata prodotta una sintesi di tipo narrativo dei risultati emersi.

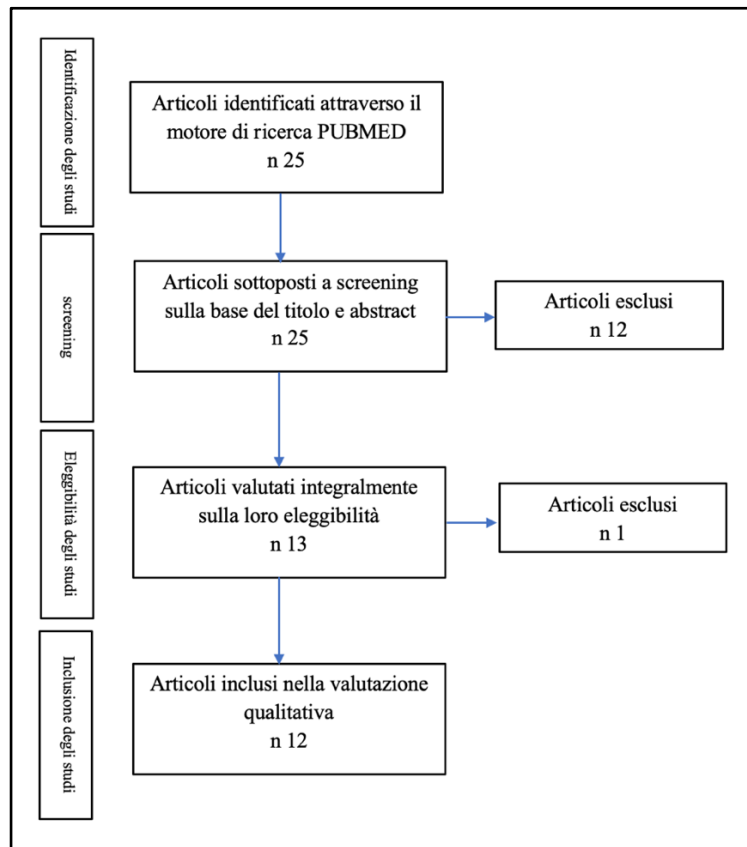


Figura 8- Fasi del processo di valutazione dell'eleggibilità degli studi;

Del totale degli articoli inclusi, 5 son revisioni sistematiche di case series e case report, e 7 son studi osservazionali. Di questi, 2 sono studi di coorte, 5 case series.

Son stati identificati un totale di 1603 pazienti. La maggior parte degli articoli (75%) provengono da Paesi a medio e medio-alto reddito. I restanti (25%) da paesi a reddito medio-basso.

Più nello specifico:

- 7 studi (61.53%) provengono da paesi dell'Europa
- 3 dall'Asia (23.07%)
- 2 dagli Stati Uniti (15.38%).

Non vi è nessuno studio proveniente dall'Australia e l'unico emerso dal continente africano è stato escluso in quanto non rispettava i criteri di inclusione predefiniti.

Tutti gli articoli prendono in esame le alterazioni a carico del sistema nervoso periferico dopo Covid-19:

- 7 articoli su 12 (58.33%) considerano l'associazione tra Covid-19 e Sindrome di Guillain-Barré (GBS);
- 2 articoli (16.66%) prendono in esame le alterazioni neurologiche sia periferiche sia centrali;
- 1 (8.33%) articolo si focalizza sull'associazione tra meralgia parestetica e Covid-19;
- 1 (8.33%) articolo la possibile associazione tra la comparsa di debolezza acquisita dovuta ad una permanenza prolungata in unità di terapia intensiva (ICUAW) e Covid-19;
- 1 (8.33%) articolo considera alterazioni del SNP compresa GBS e disturbi dei nervi cranici;

In tutti gli studi analizzati, vi è una prevalenza di pazienti di sesso maschile rispetto ai pazienti di sesso femminile. L'età media dei pazienti, considerando le medie di ciascun studio è 56.18 anni.

In 5/12 studi si considera il ricovero dei pazienti in ICU, nei restanti non è specificato.

Nei due studi di Nersesjan V et al (2021) e Deeb A et al (2021) che considerano in modo generale le alterazioni a carico del sistema nervoso sia centrale sia periferico è emerso, a conferma di quanto preliminarmente affermato, che le complicanze periferiche sono meno frequenti rispetto a quelle di tipo centrale e meno indagate. Inoltre, il tipo di alterazione non influirebbe sulla mortalità. Si è evidenziato tuttavia che l'età avanzata svolge un ruolo fondamentale nel determinare un'evoluzione delle complicanze a carico del sistema nervoso sia centrale che periferico.

Analizzando nello specifico ciascuna alterazione del sistema nervoso periferico emerge che la complicanza più frequente è la Sindrome di Guillain Barré: 7 articoli, cioè il 61,53%, ne riportano gli aspetti fondamentali. Di questi, 4 sono revisioni sistematiche e 3 studi di tipo osservazionale. In ciascuno vengono indagate le manifestazioni cliniche, gli elementi laboratoristici ed elettrofisiologici, gli aspetti prognostici e la possibile fisiopatologia di base. Nello studio retrospettivo multicentrico di Filostro et al (2019),

eseguito nelle due regioni del nord Italia più colpite (Lombardia e Veneto) è emerso che la forma di GBS più frequente è la variante classica, senso-motoria e che l'alterazione elettrofisiologica più tipica è quella demielinizante classica cioè poliradicoloneuropatia demielinizante infiammatoria e acuta (AIDP), seguita da neuropatia assonale motoria acuta (AMAN) ed in ultimo dalla neuropatia assonale motoria e sensitiva acuta (ASMAN). Tale dato è confermato anche negli altri studi in esame di Luijten LWJ et al (2021), Abu Rumeileh S et al (2020), e Hasan I et al (2020). Inoltre, sembrerebbe che la GBS associata a Covid-19 sia più severa. In merito alla prognosi, son emersi pareri discordanti, in quanto nello studio di Luijten LWJ et al (2021) si riferisce che la GBS Disability score è maggiore uguale a 3 nei pazienti che hanno sviluppato GBS dopo Covid-19: un dato che si associa ad una prognosi sfavorevole, in quanto indica che i pazienti in oggetto sarebbero costretti all'utilizzo di una sedia a rotella per effettuare gli spostamenti. Nella revisione sistematica di Abu-Rumeileh S et al (2020), emerge che il 70% dei pazienti ha una prognosi positiva così come nella revisione di Hasan I et al (2020), in cui si afferma che GBS Disability score nel 65.3% dei pazienti in esame è inferiore uguale a 2.

Tutti i pazienti con GBS dopo Covid-19 nei vari studi in esame son stati trattati con immunoglobuline.

In merito alla ICUAW nei pazienti Covid-19, lo studio retrospettivo di coorte di Frithiof R et al (2020) analizza gli aspetti clinici, elettrofisiologici, laboratoristici e la prognosi. Emerge che i pazienti che manifestano ICUAW possono sviluppare una forma di neuropatia da malattia critica (CIN) o miopatia da malattia critica (CIM) associata all'ospedalizzazione e al ricovero, son maggiormente esposti a complicanze come eventi tromboembolici e hanno una degenza più lunga. Inoltre, in tali pazienti all'esame elettrofisiologico si rivela una riduzione del tono muscolare di base. In merito alla prognosi e alla mortalità non si riscontrano differenze sostanziali tra coloro che dopo covid-19 hanno sviluppato CIN e CIM e coloro che non hanno avuto diagnosi di alterazioni a carico del sistema nervoso periferico. Anche in questo caso è necessario un campione di indagine più ampio che possa confermare quanto fino ad ora evidenziato.

La meralgia parestetica è un'altra alterazione a carico del sistema nervoso periferico indagata da Cristie F et al (2021), ed emersa tra le possibili complicanze dopo Covid-19. In tale studio osservazionale, il 47% dei pazienti in esame ha avuto un posizionamento prono e di questi il 33% ha sviluppato meralgia parestetica.

Tuttavia, i risultati emersi non sono generalizzabili in quanto si considerano solo i pazienti ricoverati in ICU in un unico centro e non vengono presi in esame quelli relativi a pazienti Covid-19 non ICU.

Questi elementi costituiscono una forte limitazione alla generalizzazione delle informazioni, ma un valido punto di partenza per l'esecuzione di ulteriori e future indagini multicentriche a conferma della possibile associazione tra tale mono-neuropatia e Covid-19.

In ultimo, la comparsa di alterazioni a carico dei nervi cranici, presentata nella revisione sistematica della letteratura da Hanganu AR et al (2023), si configura come una possibile evenienza in soggetti tendenzialmente più giovani (età media 46.2), con sintomi riferibili al Covid-19 di entità minore e con prognosi decisamente più favorevole rispetto ai pazienti che manifestano altre complicanze neurologiche di tipo periferico.

Si tratta di pazienti che non richiedono l'ospedalizzazione, son autonomi e non hanno necessità di assistenza.

A differenza delle altre manifestazioni, i disturbi a carico dei nervi cranici son trattati con glucorticoidi. Inoltre, le lesioni più comuni sarebbero quelle a carico del nervo facciale e a seguire del vestibolo-cocleare e dell'olfattivo.

## ***2.5 Discussione***

In linea generale per quanto sia possibile che il Covid-19 abbia avuto un ruolo trigger nello scatenare la comparsa di patologie a carico del sistema nervoso periferico, la maggior parte degli studi in merito afferma che il campione in esame è troppo piccolo e non rappresentativo della popolazione generale e che son necessari altri studi multicentrici a conferma della fisiopatologia di base al fine di poterne verificare correttamente gli outcome. Inoltre, la qualità metodologica degli studi disponibili è

generalmente bassa, comprendendo, a parte due eccezioni rappresentate da studi prospettici di coorte controllati, nei restanti casi solo studi retrospettivi su serie di casi.

Tutti gli studi inclusi in tale revisione sistematica riportano il genere maschile come quello più frequentemente colpito.

L'età media di tutti i campioni della popolazione in esame è avanzata e si associa a comorbidità quali ipertensione, obesità, diabete e patologie cardio-respiratorie. L'unico studio che riferisce un'età media del campione inferiore è relativo al gruppo di pazienti con alterazioni a livello dei nervi cranici, in questo caso il campione in esame è decisamente più giovane, presenta una forma lieve di Covid-19 e ha prognosi decisamente favorevole, come riportato nella revisione sistematica di Hanganu AR et al (2023).

Nei restanti gruppi di pazienti emerge una condizione clinica di base caratterizzata da patologie di tipo invalidante e cronico che predispone inevitabilmente il soggetto che ne è affetto, ad una maggior vulnerabilità verso il virus Sars-Cov-2 e verso la possibilità che si verifichino complicanze extra-polmonari come quelle di carattere neurologico. In questo senso tali soggetti vengono colpiti da forme di Covid-19 più severe che richiedono frequentemente una qualsiasi forma di ospedalizzazione e in alcuni casi anche il ricovero in ICU, nelle Unità di Cura Intensiva. Di fronte a tali condizioni, l'ospedalizzazione prolungata, la necessità di supporto ventilatorio, il posizionamento prolungato prono, una condizione clinica pregressa compromessa, determinerebbero con maggior facilità la comparsa di alterazioni multi-sistemiche e di entità medio-grave.

In merito alla prognosi, solo nello studio di Luijten LWJ et al (2021), emerge un dato sfavorevole con GBS Disability Score uguale e maggiore a 3. Nei restanti studi, l'evoluzione del quadro clinico associato a complicazione a carico del sistema nervoso periferico è favorevole, con recupero dell'autonomia da parte del paziente.

Le alterazioni a carico del sistema nervoso centrale son più frequenti rispetto a quelle periferiche. Tuttavia, tale dato, dipende profondamente dal tipo di interesse che tali quadri patologici hanno suscitato anche nei ricercatori: come affermato da Estraneo et al (2021) le manifestazioni a carico del sistema nervoso periferico risultano ancora poco studiate ed indagate.

Quindi, in linea generale, i pazienti con una severa forma di Covid-19 son maggiormente a rischio di sviluppare complicazioni neurologiche (Frithiof R et al, 2021) sia a carico del sistema nervoso centrale sia periferico durante e a seguito di tale infezione e questo genere

di individui, avrebbe un rischio maggiore di mortalità, aggravato dall'età avanzata e da un aumento degli indici infiammatori (Deeb A et al, 2021).

Le complicanze neurologiche periferiche principali emerse dalla nostra indagine della letteratura, sono in base alla numerosità degli studi:

- Guillain Barrè Syndrome
- Alterazione a carico dei nervi cranici
- Debolezza acquisita da cure intensive (ICUAW) correlata alla comparsa di CIN e CIM
- Meralgia parestetica

Tuttavia, son necessari studi più approfonditi e dettagliati, su campioni più ampi e rappresentativi della popolazione generale attraverso l'esecuzione di indagini multicentriche. In questo modo i dati risulterebbero sensibilmente più significativi.

Per quanto riguarda una valutazione critica degli articoli inseriti nella revisione sistematica in oggetto, potremmo affermare innanzitutto che trattandosi di studi non controllati, nella maggior parte, (ovvero case report e case series), il loro limite maggiore è la sovrastima dei risultati. Infatti, le ipotesi che emergono da tali studi descrittivi dovrebbero essere testate prima della generalizzazione dei risultati, mediante studi di tipo analitico. La mancanza di un gruppo di controllo non rende affidabile l'inferenza sull'effetto dell'esposizione al Covid-19 come fattore di rischio per lo sviluppo di alterazioni a carico del sistema nervoso periferico.

Inoltre, negli studi presi in esame oltre al limite relativo all'assenza di un gruppo di controllo vi è la presenza di confondimenti. Si tratta di condizioni multiple presenti nei pazienti selezionati che possono alterare la rilevazione dell'outcome. L'obesità e l'ipertensione, ad esempio, sono un fattore di rischio sia per mortalità che per lo sviluppo di patologie neurologiche. Nei pazienti analizzati l'associazione tra Covid-19 e patologie neurologiche periferiche potrebbe essere spuria, cioè potrebbe essere dovuta anche alla presenza di tali comorbidità. Un altro bias frequente negli studi di tipo osservazionale è quello informativo. Si tratta di un tipo di errore legato alle informazioni e alla loro trasmissione e raccolta. In altre parole, se son i pazienti, come nei case report che

diventano informatori, possono distorcere le informazioni relative ai segni e sintomi; l'accuratezza delle informazioni è legata ad un ricordo o all'attitudine di riportare un evento di ogni singolo individuo. Quindi, ognuno fornirà dei dati che saranno inevitabilmente di sfumature diverse e poco standardizzati. Se invece i dati vengono raccolti da dei database, l'accuratezza relativa all'inserimento degli stessi ed anche la raccolta potrebbero non essere così elevate. Nel caso degli studi osservazionali presi in esame, trattandosi anche di case report, è frequente che i pazienti possano aver riportato delle valutazioni condizionate dalla propria percezione di malattia. Relativamente ai dati raccolti da database è di facile riscontro la mancanza di informazioni dovuta alla pandemia da Covid-19. Frequentemente vi è l'assenza negli studi in esame, di dati di neuroimaging a conferma del danno a carico del sistema nervoso periferico o ritardo nella registrazione degli stessi.

In merito alle revisioni sistematiche incluse, si tratta anche in questo caso di revisioni di case report e case series, che presentano quindi come limite principale la mancanza di un gruppo di controllo che ne consolidi la rilevanza scientifica dei dati emersi. Anche in questo genere di studi sono numerosi i fattori confondenti, che rendono i risultati poco certi e spuri. Se come tipologia di indagine, le revisioni sistematiche della letteratura hanno un ruolo e una valenza scientifica, elevata, come dimostra la loro posizione nella gerarchia delle evidenze, nel caso di revisioni di case report e case series, presentano un numero di bias legati alla raccolta dei dati e all'analisi degli outcome che va a limitarla.

## ***2.6 Conclusioni***

Sebbene un rapporto di causalità sia rilevabile esclusivamente attraverso studi epidemiologici su larga scala, la volontà di tale revisione sistematica della letteratura è stata quella di individuare le complicità a carico del sistema nervoso periferico dopo Covid-19, studiarne la possibile associazione e l'evoluzione prognostica.

Tutto questo è stato mosso da un sempre maggiore riscontro nella pratica clinica di un numero via via maggiore di pazienti che pur accedendo al servizio di riabilitazione per alterazioni a carico dell'apparato respiratorio per cui si richiedeva un approccio fondato sulle migliori evidenze scientifiche in materia di fisioterapia respiratoria, finivano per



presentare la necessità di un intervento integrato di neuro-riabilitazione per far fronte alle alterazioni di maggiore e minore interesse subentrate a carico del sistema nervoso periferico.

Quanto emerso da tale revisione sistematica della letteratura, tuttavia, può essere solo da spunto per ulteriori future indagini, più dettagliate e su popolazioni più ampie e meno eterogenee. Infatti, tutti gli studi presi in esame, analizzano campioni troppo piccoli e poco rappresentativi per cui i dati emersi non hanno carattere generalizzabile. Inoltre, come precedentemente discusso, trattandosi di studi osservazionali e di revisioni sistematiche di case report e case series, la loro validità scientifica è bassa.



title and abstract screening		Primo valutatore						
	Paper			Excluded for PRICO		Excluded for OTHER REASONS		
	First author et al and Title	INCLUDED	Population	Intervention	Outcome not	Study design	Not full text	Not English
1	Ling M et al Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China	N		X				
2	Chakraborty J et al Covid-19 associated Guillain-Barre syndrome: A series of a relatively uncommon neurological complication	Y						
3	Fritthof R et al Critical illness polyneuropathy, amyopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study	Y						
4	Trojillo-Gutierrez LM et al Relation between COVID-19 and Guillain-Barre syndrome in adults: Systematic review	Y						
5	Filosto M et al Guillain-Barre syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions	Y			X			
6	Schulte EC et al Systematic review of cases of acute myelitis in individuals with COVID-19	N						
7	Deeb A et al Neurological Presentations of COVID-19: Characteristic Features in a Case Series of Hospitalized Patients from Abu Dhabi, UAE	Y						
8	Ramrakhani N et al A retrospective Observation Study of neurological Manifestation in COVID-19 (SON-COV)	N					X	
9	Neresiani V et al Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up	Y						
10	Estrezo A et al Not only pulmonary rehabilitation for critically ill patients with COVID-19	N		X				
11	Abou-Rommelien S et al Guillain-Barre syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases	Y						
12	Luffen LW et al Guillain-Barre syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study	Y						
13	Christie F et al Malignant paraneoplastic in intensive care unit survivors of COVID-19	Y						
14	Ibrahim W Neurological manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review of literature	Y						
15	Alarawi M et al Guillain-Barre syndrome as a complication of COVID-19: A systematic Review	Y						
16	Hanagouk R et al Peripheral nervous system involvement associated with COVID-19: A systematic review of literature	Y						
17	Hamed S et al Electrodiagnostic findings in COVID-19 patients: A single center experience	N		X				
18	Odooz CU et al Post-acute sensory neurological sequelae in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: the COVID-19 observational cohort study	N					X	
19	Hassani et al Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A systematic review and individual patient data meta-analysis	Y						
20	Santaghi-Feres S et al Neurophysiological Findings in Critical COVID-19 Patients With Peripheral Nervous System Manifestations	N					X	
21	Abuamalin M et al Guillain-Barre syndrome in association with COVID-19 vaccination: a systematic review	N		X				
22	Koh JS et al Hospital-based observational study of neurological disorders in patients recently vaccinated with COVID-19 mRNA vaccines	N		X				
23	Garg RK et al Spectrum of Serious Neurological and Psychiatric Adverse Events in Indian COVID-19 Vaccine Recipients: A Systematic Review of Case Reports and Case Series	N		X				
24	Lainz-Fernandez PE et al Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A scoping review	N		X				
25	Li J et al Ixazomib-based frontline therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real-life practice showed comparable efficacy and safety profile with those reported in clinical trial: a multi-center study	N		X				

Figura 9 – Tabella data screening – title and abstract screening primo valutatore



Full text screening		Primo valutatore						
Paper		Excluded for PICO			Excluded for OTHER REASONS			
First author et al and title		INCLUDED	Population	Intervention	Outcome not	Study design	Not full text	Not English
1	Chakraborty U et al Covid-19 associated Guillain-Barré syndrome: A series of a relatively uncommon neurological complication	Y						
2	Fritthiof R et al Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study	Y						
3	Tujillo Gittermann LM et al Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults: Systematic review	Y						
4	Filostro M et al Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions	Y						
5	Deeb A et al Neurological Presentations of COVID-19: Characteristic Features in a Case Series of Hospitalized Patients from Abu Dhabi, UAE	Y						
6	Neresian V et al Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up	Y						
7	Abu-Rumleib S et al Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases	Y						
8	Luijten LWJ et al Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study	Y						
9	Christie F et al Mergalgia paraesthetica in intensive care unit survivors of COVID-19	Y						
10	Ibrahim W Neurological manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review of literature	N	X					
11	Adarawi M et al Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review	Y						
12	Hanganu AR et al Peripheral nervous system involvement associated with COVID-19: A systematic review of literature	Y						
13	Hasani I et al Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A systematic review and individual participant data meta-analysis	Y						

Figura 9- Tabela data screening – full text screening primo valutatore

Secondo valutatore						
Excluded for PICO				Excluded for		
INCLUDED	Population	Intervention	Outcome not	Study design	OTHER REASONS	
					Not full text	Not English
Y						
Y						
Y						
Y						
Y						
Y						
Y						
Y						
Y						
Y						
N	X					
Y						
Y						
Y						

Figura 9 – Tabella data screening – full text screening secondo valutatore

n	Author (for ease always indicate the first author with surname and name Initial; list all authors in case of two authors, add et al in case of more than 2 authors)	doi	Publication Year	Country (in base all'affiliazione del primo Autore)	In caso di Revisione sistematica - Search period (pericolo di quale si applica la ricerca della letteratura, ovvero da...a...)	In caso di Studio osservazionale Data collection period (pericolo di tempo durante il quale sono stati osservati i soggetti del singolo studio)	Aim of the study (PICO question)
1	CHRISTOPHY J et al	10.1016/j.dsx.2021.102326	2021	India		luglio 2020 a giugno 2021	documentare le caratteristiche cliniche, le risposte al trattamento e gli outcomes in una serie di 8 pazienti con COVID-19 associato a Guillain-Barre.
2	Fridolf R et al	10.1016/j.clinph.2021.03.016	2021	Svezia		13 marzo 2020 a 8 giugno 2020	Investigare la comparsa di ICAAV nei pz COVID-19 nelle ICU e studiare gli aspetti elettrofisiologici e i biomarkers plasmatici nei pz COVID-19 con ICAAV distinti a in CIN e CIM
3	Frajlich Giltemann LM et al	doi:10.1016/j.inr.2020.07.004	2020	Cile	dic. 2019 - giugno 2020		analisi le evidenze presenti sull'associazione tra COVID-19 e GBS nella popolazione adulta, presentando le manifestazioni cliniche e cercare le informazioni utili per prevenire tale condizione
4	Fiorio M et al	doi:10.1136/mp.2020.324837	2020	Italia		marzo - aprile 2020	valutare l'incidenza e le caratteristiche cliniche del GBS nel corso della pandemia covid-19 nelle due regioni italiane più colpite Lombardie Veneto
5	Dueb A et al	10.1155/2021/5822259	2021	UAE		marzo - aprile 2020	descrivere le manifestazioni neurologiche nel corso dell'ospedalizzazione dovuta a covid-19 e studiare i riferiti di neuroimaging. Valutare i fattori che influenzano il decorso della malattia e la patologia neurologica e correlabile con il decorso della malattia e con la sua prognosi
6	Neesajav V et al	10.1007/s00415-020-10380-x	2021	Danimarca		aprile-settembre 2020	descrivere in modo sistematico le complicazioni a carico del sistema nervoso centrale e periferico nei pz ospedalizzati covid-19
7	Ahmedumeli S et al	10.1007/s00415-020-10124-x	2020	Germania	1 gennaio 2020 al 1 luglio 2020		Formulare una panoramica completa e dettagliata e aggiornata dei casi di covid-19 associati a GBS con dati clinici neurofisiologici e dati laboratorio e discutere della possibile fisiopatologia che ne è responsabile.
8	Lullen LW et al	10.1093/brain/nwab279	2021	Europa		30 gennaio 2020-30 maggio 2020	descrivere i dati dettagliati (fenotipo clinico, lo stato tipo elettrofisiologico ed il decorso delle patologie pz con GBS che hanno precedentemente avuto una infezione da SARS-CoV-2
9	Christie F et al	10.1111/mae.15355	2021	Regno Unito		14 marzo - 28 aprile 2020	Descrivere le esperienze degli autori in merito alla correlazione tra la mer alla paracetolica nei pz ricoverati in ICU per COVID-19
10	Aladawi M et al	10.1017/son.2021.102	2021	USA	26 agosto 2020 - 7 febbraio 2021		Ricerca le manifestazioni cliniche, il tempo di latenza tra la comparsa del covid-19 e GBS, la distribuzione e il livello globale dei casi del esigire indagini accessorie su GBS
11	Haugen A et al	10.1371/journal.pone.0283827	2021	Germania	Dall'inizio della pandemia fino a luglio 2021		Individuare le caratteristiche, la gestione e gli outcome dei pz con alterazioni del PNS a seguito di COVID-19, compresi GBS. Alleviare a carico dei nervi cranici, infine discutere sui meccanismi che sono alla base delle manifestazioni neurologiche.
12	Hasani et al	10.1111/jns.12419	2021	Bangladesh	1 GENNAIO 2020 - 5 AGOSTO 2020		sincretizzare ed eseguire una analisi sistematica delle caratteristiche principali della prognosi dei pz con covid-19 e GBS

Figura 10- Tabella data screening

Study/Design (Metanalisi o Revisione narrativa)	Population (Tipo di pazienti considerati)	N. of studies (n. di articoli inclusi)	N° of participants (n. totale di soggetti inclusi in tutti gli articoli selezionati)	Intervention (Intervento sperimentale)	Comparator (Intervento ricevuto dal /dal gruppo / di controllo)	Outcomes (endpoint primario e con quali scale di misura e stato valutato)	Adverse events (eventuali eventi avversi)
studio retrospettivo osservazionale	pr covid -19 con associata Guillain Barre syndrome (GBS)	case series	8			Assbury criteria per confermare eGSS, eGSS (gridrotore di ventilazione non ventilazione), mTSOS (indicatore prognostico della critica clinica correlato alla capacità di camminare autonomamente del pz a 6 mesi dalla dimissione), Cam score alla dimissione e valutazione della dimissione, non dimissione di pz nelle 3 biomarkers plasmatici, risultati elettroencefalografici e confronto tra variabili qualitative caratteristiche cliniche del pz covid 19 (CUCLIN-CIM e non CIM-CIN)	
	pr covid -19 e non covid 19 con ICUVA	studio di coorte	111		non covid con ICUVA		
RS	PZ COVID-19 adulti	24 studi inclusi, 3 case series, 21 case report	30			Manifestazioni cliniche nella GBS in presenza di covid -19	
studio retrospettivo multicentrico	pr covid-19 con GBS e pr non covid-19 con GBS		34 (2020) - 131 (2019)		pr con GBS negli 14 esiti centri natio- nali pr con GBS nei 20 centri di 2019 e pr con GBS nei 19 centri nel periodo marzo aprile 2020	Manifestazioni cliniche nella GBS in presenza di covid -19, manifestazioni elettrofisiologiche (MFC, Hughes Scale, SDPA, risposta al trattamento, portabilità associata.	
studio retrospettivo osservazionale	pr covid-19 con alterazione di carattere neurologico	case series	33			rievocazione e delle manifestazioni di carattere neurologico, della durata dell'ospedalizzazione e dei markers infiammatori. Analisi neuroimaging e valutazione della necessità di supporto ventilatorio. Valutazione del rischio di mortalità associata.	
studio prospettivo osservazionale	pr covid-19 con alterazione di carattere neurologico		61			GCS, MCCA, valutazione dei sintomi neurologici: cefalea, alterazioni della sensibilità, valutazione cognitiva, presenza di convulsioni, delirio e allucinazioni e valutazione della abilità emotiva. Utilizzo della Clock drawing test per valutare le funzioni esecutive e Gait analysis per valutazione dei cammini valutazioni	
RS	Pr COVID 19 e GBS		52			Manifestazioni cliniche, laboratorio e neurofisiologiche	
studi di coorte prospettico osservazionale	pr con GBS risultati positivi per infezione da sars-cov-2 ottenuti tramite IGCS		49		pr con GBS senza precedente infezione da sars-cov-2	test tipo clinico GBS sottotipo elettrofisiologici (head den casualization) e decorso GBS dopo infezione da sars-cov-2 (GBS Disability score)	
studio osservazionale	Pr COVID-19 ricoverati in ICU per insufficienza respiratoria		30		Pr ICU NON COVID-19	Con parsi di morfologia parietica, Associazione della morfologia parietica con la posizione prona, altre comorbidità, ventilazione meccanica e tempo di incubazione, APACHE score.	
RS	pr con GBS e recente infezione SARS-COV-2 (probabile o certa)		79			Variabili demografiche, dati diagnostici relativi al COVID-19, periodo di latenza tra la comparsa dei sintomi e segni neurologici e sintomi e segni vitali, durata del sintomo neurologici e loro caratteristiche elettrofisiologiche.	
RS	pr adulti con diagnosi di COVID-19 e lo sviluppo di alterazioni neurologiche		225			Caratteristiche cliniche, demografiche, livello di assistenza del pz, trattamento e gestione dei pazienti, outcome finale.	
RS	PZ CON SARS-COV-2 ASSOCIATA GBS		45			CARATTERISTICHE SOCIODEMOGRAFICHE, SINTOMI PRECEDENTI, CARATTERISTICHE CLINICHE (Bergoin criteria) GBS), SINDROMICHE ELETTRONEUROFISIOLOGICHE, ESITO DELL'OSPEDALIZZAZIONE (GAS-DS)	

Figura 10- Tabella data screening





#### ***4. Bibliografia e Sitografia***

1. A. Patel , E. Charani, D. Ariyanayagam, A. Abdulaal, S.J. Denny, N. Mughal, L.S.P. Moore **New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection** Clin Microbiol Infect. 2020 Sep;26(9):1236-1241.
2. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. **Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases** J Neurol. 2021 Apr;268(4):1133-1170. doi: 10.1007/s00415-020-10124-x. Epub 2020 Aug 25.PMID: 32840686
3. Aladawi M, Elfil M, Abu-Esheh B, Abu Jazar D, Armouti A, Bayoumi A, Piccione E. **Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review** Can J Neurol Sci. 2022 Jan;49(1):38-48. doi: 10.1017/cjn.2021.102. Epub 2021 May 5.PMID: 33949300
4. Chakraborty U, Hati A, Chandra A. **Covid-19 associated Guillain-Barré syndrome: A series of a relatively uncommon neurological complication.** Diabetes Metab Syndr. 2021 Nov-Dec;15(6):102326. doi:10.1016/j.dsx.2021.102326. Epub 2021 Oct 29.
5. Christie F, Quasim T, Cowan R, King K, McPeake J. **Meralgia paraesthetica in intensive care unit survivors of COVID-19** Anaesthesia. 2021 May;76(5):712-713. doi: 10.1111/anae.15355. Epub 2020 Dec 22.PMID: 33351958
6. Deeb A, Kumar PC, Sakrani N, Trehan RK, Papinenei **Neurological Presentations of COVID-19: Characteristic Features in a Case Series of Hospitalized Patients from Abu Dhabi, UAE** VR.Biomed Res Int. 2021 Aug 6;2021:5822259. doi: 10.1155/2021/5822259. eCollection 2021.PMID: 34423037
7. Estraneo A, Ciapetti M, Gaudiosi C, Grippo A. **Not only pulmonary rehabilitation for critically ill patients with COVID-19**

J Neurol. 2021 Jan;268(1):27-29. doi: 10.1007/s00415-020-10077-1. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32676766

8. Fabris C, Sief D, Casatta L, et al. **La fragilità: il maggior fattore prognostico indipendente di COVID-19 nel set delle Cure Primarie.** Rivista SIMG 2022;29(4):22-28.

9. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, Foresti C, Frigeni B, Servalli MC, Sessa M, Cosentino G, Marchioni E, Ravaglia S, Briani C, Castellani F, Zara G, Bianchi F, Del Carro U, Fazio R, Filippi M, Magni E, Natalini G, Palmerini F, Perotti AM, Bellomo A, Osio M, Scopelliti G, Carpo M, Rasera A, Squintani G, Doneddu PE, Bertasi V, Cotelli MS, Bertolasi L, Fabrizi GM, Ferrari S, Ranieri F, Caprioli F, Grappa E, Broglio L, De Maria G, Leggio U, Poli L, Rasulo F, Latronico N, Nobile-Orazio E, Padovani A, Uncini A. **Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Jul;92(7):751-756. doi: 10.1136/jnnp-2020-324837. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33158914

10. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, Virhammar J, Fällmar D, Hultström M, Lipcsey M, Ashton N, Blennow K, Zetterberg H, Punga AR. **Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study** Clin Neurophysiol. 2021 Jul;132(7):1733-1740. doi: 10.1016/j.clinph.2021.03.016. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33875374

11. Hameed S, Khan AF, Khan S. **Electrodiagnostic findings in COVID-19 patients: A single center experience** Clin Neurophysiol. 2021 Dec;132(12):3019-3024. doi: 10.1016/j.clinph.2021.10.001. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34717222

12. Hanganu AR, Constantin A, Moise ES, Niculae CM, Olaru ID, Băicuș C, Hristea A. **Peripheral nervous system involvement associated with COVID-19. A systematic review of literature** PLoS One. 2023 Apr 6;18(4):e0283827. doi: 10.1371/journal.pone.0283827. eCollection 2023. PMID: 37023030

13. Hasan I, Saif-Ur-Rahman KM, Hayat S, Papri N, Jahan I, Azam R, Ara G, Islam Z. **Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A systematic review and individual participant data meta-analysis** J Peripher Nerv Syst. 2020 Dec;25(4):335-343. doi: 10.1111/jns.12419. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33112450
14. Ibrahim W. **Neurological manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review of literature** CNS Spectr. 2022 Apr;27(2):145-156. doi: 10.1017/S1092852920001935. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33081863
15. Luijten LWG, Leonhard SE, van der Eijk AA, Doets AY, Appeltshauser L, Arends S, Attarian S, Benedetti L, Briani C, Casasnovas C, Castellani F, Dardiotis E, Echaniz-Laguna A, Garssen MPJ, Harbo T, Huizinga R, Humm AM, Jellema K, van der Kooij AJ, Kuitwaard K, Kuntzer T, Kusunoki S, Lascano AM, Martinez-Hernandez E, Rinaldi S, Samijn JPA, Scheidegger O, Tsouni P, Vicino A, Visser LH, Walgaard C, Wang Y, Wirtz PW, Ripellino P, Jacobs BC; IGOS consortium. **Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study** Brain. 2021 Dec 16;144(11):3392-3404. doi: 10.1093/brain/awab279. PMID: 34553216
16. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.** JAMA Neurol. 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
17. Neetu Ramrakhiani, Neeraj Bhutani, Deepak Chaudhary, pooja Parab, Karni Singh, Priya Agrawal, Vikas Gupta **A retrospective Observation Study of neurological Manifestation in COVID-19 (SON-CoV)** J Assoc Physicians India. 2022 Oct;70(10):11-12. doi: 10.5005/japi-11001-0107. PMID: 37355862
18. Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM, Roed C, Mens H, Russell L, Fonsmark L, Berntsen M, Sigurdsson ST, Carlsen J, Langkilde AR, Martens P, Lund EL, Hansen K, Jespersen B, Folke MN, Meden P, Hejl AM, Wamberg C, Benros ME, Kondziella D. **Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective**

**tertiary center cohort with 3-month follow-up** J Neurol. 2021 Sep;268(9):3086-3104. doi: 10.1007/s00415-020-10380-x. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33438076

19. Ochani RK, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. **COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management** Infez Med. 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170

20. Odozor CU, Kannampallil T, Ben Abdallah A, Roles K, Burk C, Warner BC, Alaverdyan H, Clifford DB, Piccirillo JF, Haroutounian S. **Post-acute sensory neurological sequelae in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: the COVID-PN observational cohort study** Pain. 2022 Dec 1;163(12):2398-2410. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002639. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35324536

21. Rabaan A. et al., “Airborne transmission of SARS-CoV-2 is the dominant route of transmission: droplets and aerosols”, Le Infezioni in Medicina, n°1, 2021

22. Santiago-Pérez S, Espinosa-García S, Martínez-Pérez A, Herráez-Sánchez E, Rizea C, Ruiz-Ávila LA. **Neurophysiological Findings in Critical COVID-19 Patients With Peripheral Nervous System Manifestations** J Clin Neurophysiol. 2022 Nov 1;39(7):583-591. doi: 10.1097/WNP.0000000000000823. Epub 2021 Feb 8. PMID: 36331159

23. Saragih ID, Advani S, Saragih IS, et al. **Frailty as a mortality predictor in older adults with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of cohort studies.** Geriatric Nursing 2021;42:983-92.

24. Sasmita Poudel Adhikari, Sha Meng, Yu-Ju Wu, Yu-Ping Mao, Rui-Xue Ye, Qing-Zhi Wang, Chang Sun, Sean Sylvia, Scott Rozelle, Hein Raat and Huan Zhou  
**Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review** Infect Dis Poverty. 2020 Mar 17;9(1):29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x.

25. Schulte EC, Hauer L, Kunz AB, Sellner J. **Systematic review of cases of acute myelitis in individuals with COVID-19**

Eur J Neurol. 2021 Oct;28(10):3230-3244. doi: 10.1111/ene.14952. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34060708

26. Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oetinger Giacomani A. **Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults. Systematic review**

Neurologia (Engl Ed). 2020 Nov-Dec;35(9):646-654. doi: 10.1016/j.nrl.2020.07.004. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32896460

27. Yuefei Jin, Haiyan Yang, Wangquan Ji, Weidong Wu, Shuaiyin Chen, Weiguo Zhang, and Guangcai Duan, **Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19** Viruses. 2020. PMID: 32230900 Free PMC article. Review.

28. <https://lab24.ilsole24ore.com/coronavirus/>

*Ringrazio la Professoressa M.G. Ceravolo per l'enorme disponibilità dimostrata nei miei confronti, aiutandomi a condurre e realizzare tale progetto di tesi.*

*Ringrazio la Dott.ssa Patriazia Lopez, per aver rivestito il ruolo di coordinatrice in modo impeccabile, rendendoci il percorso meno faticoso e piacevole.*

*Ringrazio i compagni di corso: siamo la dimostrazione che insieme ed uniti si possono ottenere grandi risultati.*

*Grazie, ai miei genitori e a mia sorella Lucia. Nelle lunghe giornate di lezione son stati dei nonni ed una zia fin troppo premurosi, hanno coccolato Iole rendendo la nostra assenza meno forte.*

*Grazie, a tutte le persone, amici e familiari vicini e lontani che in qualche modo hanno reso questo percorso meno ripido.*

*In ultimo Grazie a Voi, Roberto e Iole, perché mi fate sentire una donna, moglie, mamma e fisioterapista fin troppo brava. Nonostante le mie assenze, siete sempre stati pronti ad accogliermi a braccia aperte. Mi avete accompagnato nelle trasferte di studio e formazione, regalandomi la possibilità di crescere e facendomi sentire libera.*

*Ed oggi, il traguardo raggiunto è anche merito vostro.*