

Bollettino

NOTIZIARIO UFFICIALE DELLA SNO

SOCIETÀ DEI NEUROLOGI, NEUROCHIRURGI E NEURORADIOLOGI OSPEDALIERI

Bollettino - periodico di informazione
Nuova Serie N. 18 - MARZO 2021

Comitato Redazionale

CONSIGLIO DIRETTIVO SNO

PRESIDENTE: Maurizio Melis
PAST PRESIDENT: Angelo Taborelli
VICE PRESIDENTI: Arturo Consoli,
Cristina Paci,
Luigi Tosatto
PRESIDENTE ELETTO: Luca Valvassori
SEGRETARIO: Bruno Zanotti
TESORIERE: Maria Vittoria Calloni
CONSIGLIERI: Ebba Buffone,
Antonio Colombo,
Giovanni Cossu,
Vincenzo di Egidio,
Giovanni M. Franco,
Giuseppe Frazzitta,
Claudio Gasperini,
Giuseppe Neri,
Antonio Nicolato,
Riccardo A. Ricciuti,
Francesco Turiano,
Gaetano Zaccara
PROVIBIRI: Erminio Costanzo,
Enrico Cotroneo,
Davide Zarcone

CDA SNO SERVICE

PRESIDENTE: Domenico Consoli

EDITORIALE

SENZA CRISI NON VI SONO SFIDE

La frase “*senza crisi non vi sono sfide*” è di Albert Einstein (Come io vedo il mondo). Non è certo il momento di rallegrarsene, ma SNO ha cercato di cogliere, riferendosi all’etimologia del termine, il lato positivo e propositivo: *krisis* è “scelta”, “decisione”... e, quindi, come è nella vulgata, nuove opportunità.

SNO ha saputo innovarsi realizzando, su piattaforma, l’attività scientifica. Gli ormai famosi “Itinerari SNO”:

- epilessia 3 eventi;
- sclerosi Multipla, 2 eventi;
- parkinson 2 eventi;
- demenze 2 eventi;
- malattie rare 2 eventi;
- cannabinoidi 2 eventi ed
- emicrania 1 evento.

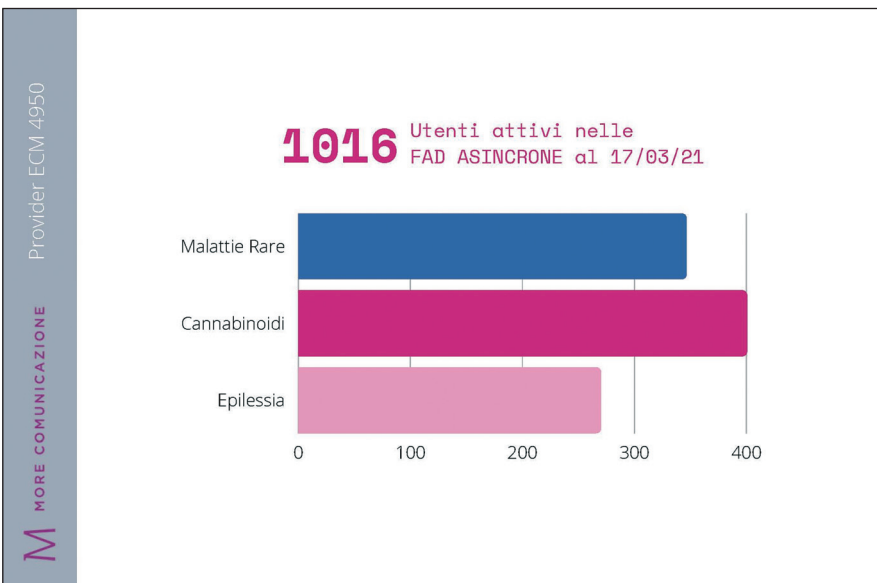
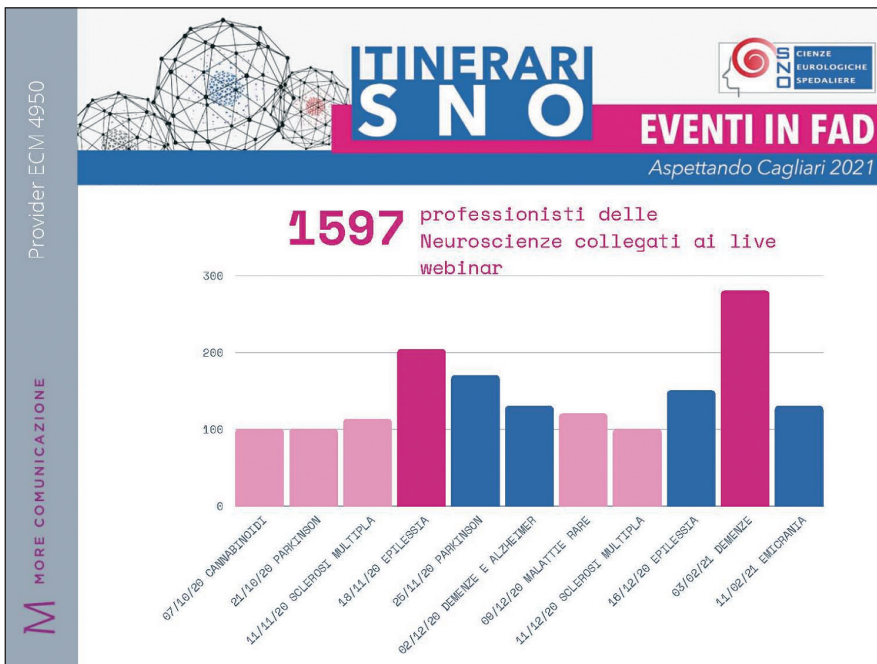
Eventi FAD molto partecipati che hanno visto una media di iscritti di centinaia di professionisti con punte di oltre 400 in alcuni eventi. Questo non vuol certo dire che ci siamo vocati all’attività solo in FAD, anzi, siamo ancora fra quelli che credono fermamente che anche l’attività scientifica e congressuale va salvaguardata ed è fondamentale.

Per questo il Presidente Melis sta perseverando nell’organizzazione del Congresso Nazionale SNO, a Cagliari, il prossimo 17-20 novembre 2021, che, quasi con preveggenza, ha come sottotitolo “60 anni di evoluzione in Neuroscienze”. E volente o no, di “evoluzione” lo scibile neurologico ne ha dovuto

SOMMARIO

- Senza crisi non vi sono sfide
- LX Congresso Nazionale SNO Strategie multidisciplinari 60 anni di evoluzione in neuroscienze
- Nuovo regolamento europeo sui dispositivi medici: impatto nella pratica clinica dei medici ospedalieri
- Rivedi webinar
- Percorsi nelle neuroscienze della Regione Sicilia
- La prosopangosia e la pittura
- IV Meeting delle Neuroscienze Toscane
- Un vestito su misura per uomo e donna
- Le encefaliti come complicanze dell’infezione da Covid-19 Analisi di 30 casi raccolti dal Gruppo di Ricerca della SNO - Sezione Lombarda





to compiere a causa dell'attuale infezione virale. Molti viva l'attenzione, su queste patologie indotte dal virus, l'ha mantenuto la Sezione della Lombardia della SNO, soprattutto sotto lo sprone del Consigliere Antonio Colombo.

Lavori del gruppo lombardo hanno trovata spazio nella letteratura internazionale e sono stati accettati in vari congressi esteri e, seppur più modestamente, anche sui nostri organi a stampa (Bollettino SNO e Progress in Neuroscience). Già avevamo trattato la sindrome da encefalopatia posteriore e la sindrome di Guillain-Barré da SARS-CoV-2, ed ora il gruppo lombardo ci rende edotti sulle complicanze encefalitiche. Va da sé che, ovunque ci si giri, troviamo elementi che vedono il binomio malattie neurologiche e coronavirus. Il campo è talmente vasto che si possono aggiungere molte altre cose ancora, dalle più impensate, come le lesioni iatrogene, da postura, prona, come ben illustrato dall'articolo di Claire E. Fernandez e coll. (Imaging review of peripheral nerve injuries in patients with COVID-19. Radiology 2021; 298: E117-130) a quelle secondarie potenzialmente post-vaccinali.

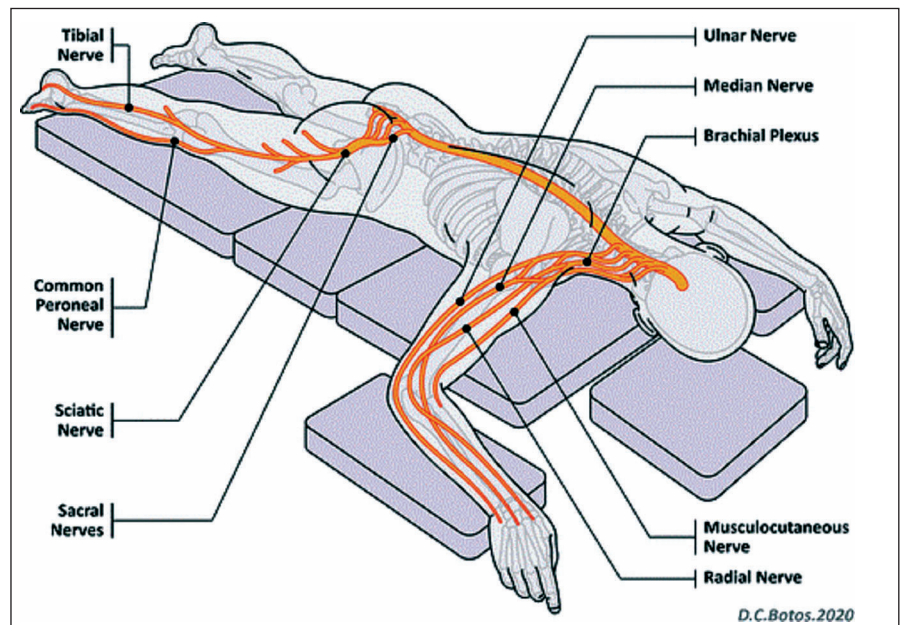
A tal proposito questa Segreteria a lanciato, il 18 marzo scorso, una raccolta dati nazionale sulle "trombosi dei seni venosi cerebrali post-vaccino ANTI-SARS-COV2". La raccolta dati si è svolta sull'arco di una settimana, ma se avete ulteriori casi da segnalarci, mandateli pure alla Segreteria od al Coordinatore Nazionale, Dott. Alfonso Ciccone (email: alfonso.ciccone@asst-mantova.it). Questo studio si collega poi a quanto anche altri stanno facendo in Europa, come il Collega Jonathan Coutinho, Neurologo all'Amsterdam University Medical Centers, già in rete con noi.

Come diciamo sempre, è poco? È tanto? Si potrebbe fare di più e meglio... questo è vero... ma come potrete apprendere scorrendo questo Bollettino, la SNO è presente più che mai e cerca di fare informazione e svolgere il suo ruolo di "formatore" sempre e comunque. D'altra parte, abbiamo oltre

60 anni di tradizione alle spalle ed il nuovo si innesta su solide radici. La SNO le sfide non le cerca, ma se si presentano, le governa.

Il Segretario Nazionale SNO
Bruno Zanotti

Possibili sedi di danno neuronale da postura in pazienti trattati per Covid-19 (da: Claire E. Fernandez e coll. Imaging review of peripheral nerve injuries in patients with COVID-19. Radiology 2021; 298).



CONGRESSO NAZIONALE SNO

LX CONGRESSO NAZIONALE SNO STRATEGIE MULTIDISCIPLINARI 60 ANNI DI EVOLUZIONE IN NEUROSCIENZE

La città di Cagliari è onorata di ospitare il LX Congresso della Società Italiana dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri (17-20 novembre 2021).

In questi anni di intenso fermento culturale in ambiente neurologico, la SNO conferma il suo ruolo fondamentale nel promuovere le Scienze Neurologiche all'interno dell'organizzazione ospedaliera nazionale.

Al compimento dei 60 anni di storia la nostra Società, pioniera nel riconoscere l'importanza dell'approccio multidisciplinare alla moderna scienza medica, è viva e presente nel panorama delle neuroscienze.

Le tematiche affrontate dal Congresso di Cagliari scaturiscono dalle attività quotidiane all'interno dei nostri ospedali: la gestione di malattie complesse, l'organizzazione della neurologia

d'urgenza, la condivisione di protocolli comuni interdisciplinari basati sulle evidenze cliniche e la sperimentazione dalla quale le stesse evidenze devono derivare.

Al centro del Congresso il tema dell'innovazione tecnologica a supporto della gestione clinica. I temi prescelti coinvolgono non solo le tre figure professionali originali della SNO, ma anche le altre componenti che, a vario titolo e con pari dignità, si impegnano intorno al paziente affetto da patologia del sistema nervoso. Quindi figure mediche come i riabilitatori ed i radio-terapisti, ma anche infermieri, tecnici di neurofisiopatologia e psicologi.

L'epidemia di COVID ha messo a dura prova la popolazione e le strutture assistenziali, anche in ambito neurologico, neurochirurgico e neuroradiologico. Si è determinata una realtà



LX SNO
CONGRESSO NAZIONALE

STRATEGIE MULTIDISCIPLINARI
60 anni di evoluzione in Neuroscienze



CAGLIARI, 17-20 NOVEMBRE 2021

Fiera Internazionale della Sardegna
Viale Diaz, 221 - Ingresso lato C.O.N.I. Cagliari

nuova e inaspettata che si sta fronteggiando con profondi e repentini ripensamenti ed adeguamenti di procedure che consideravamo consolidate. Il congresso sarà per tutti occasione di confronto ed un aggiornamento multidisciplinare sui tumultuosi avvenimenti dell'ultimo anno.

Come da tradizione, i contenuti lasciano poco spazio alle tentazioni di autoreferenza o speculazione astratta, pur non trascurando gli aggiornamenti su patologie rare. Sono previste sessioni su patologie neoplastiche, vascolari e degenerative. Uno spazio di rilievo viene anche riservato a patologie a larga prevalenza e gestione multidisciplinare come l'epilessia, la malattia di Parkinson, le demenze e le cefalee, oltre che ad argomenti che sempre più

coinvolgono il quotidiano di operatori ed utenti, quali le questioni etiche connesse all'utilizzo di cure palliative e le problematiche medico-legali. Nel rispetto del grande impegno della SNO nella formazione dei giovani clinici e ricercatori sono previste sessioni a loro dedicate con intensa interattività su nuovi approcci clinici e devices di recente introduzione.

Nell'organizzazione delle sessioni si è tenuto conto della tradizione nella ricerca locale in tema di neuroscienze. Ampio spazio viene dato alle sessioni neurochirurgiche e neuroradiologiche con singole presentazioni e tavole rotonde che sottolineano l'importanza nella scelta di materiali sempre più avanzati, e tecniche chirurgiche ed interventistiche d'avanguardia.

Ci piace alla fine sottolineare come la Sardegna sia una terra di antiche tradizioni e di genuina ospitalità, capace di offrire scorci di straordinaria bellezza. Fatto salvo l'impegno dei lavori scientifici, siamo certi che questa sia l'occasione, per i colleghi ed amici partecipanti, di scoprire ed apprezzare le meraviglie della nostra Isola.

Beni Benius.

I Presidenti del Congresso

Maurizio Melis

Carlo Conti

Simone Comelli

Il Responsabile

della Segreteria Scientifica

Giovanni Cossu

Il Direttivo della SNO

COMUNICAZIONE ORIGINALE

NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SUI DISPOSITIVI MEDICI: IMPATTO NELLA PRATICA CLINICA DEI MEDICI OSPEDALIERI

Valentina Canella¹, Angelo Nataloni¹, Bruno Zanotti²

1. Department of Clinical - Biotechnology company, Faenza

2. Segretario Nazionale SNO

□ INTRODUZIONE

In data 26 maggio 2021 (con un anno di ritardo rispetto al previsto, causa emergenza pandemica da COVID-19) entrerà effettivamente in vigore il nuovo Regolamento Europeo (EU MDR - Regulation (EU) 2017/745) sui dispositivi medici, pubblicato in Gazzetta Ufficiale Unione Europea in data 5 maggio 2017 (pdf integrale reperibile qui: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0745-20200424>)^(1,2). Il nuovo Regolamento allinea la norma-

tiva dell'UE ai progressi tecnici, all'evoluzione della scienza medica e ai progressi compiuti nel processo legislativo, creando un quadro normativo solido, trasparente e sostenibile, riconosciuto a livello internazionale, che migliora la sicurezza clinica dei dispositivi riducendo al contempo i rischi di interpretazioni discrepanti. Pur trattandosi di un regolamento che in prima battuta ricadrà principalmente sui fabbricanti e tutt'al più sugli sperimentatori clinici, a tutti gli effetti impatterà anche nella normale prassi clinica sia per la terminologia che da

ora in poi verrà utilizzata in letteratura, ma soprattutto per maggiore consapevolezza quotidiana richiesta al medico curante affinché sappia valutare un dispositivo medico attraverso dati clinicamente rilevanti.

□ METODI

Finalità del Nuovo Regolamento sui Dispositivi Medici

Come riportato già nelle prime righe del Nuovo Regolamento Europeo, esso mira a "garantire un livello elevato di protezione della salute dei pazienti e degli utilizzatori", a "fissare standard elevati di qualità e sicurezza dei dispositivi medici e [...] parametri elevati di prestazione e di sicurezza dei dispositivi medici, [...] garantendo che i dati ricavati dalle indagini cliniche siano affidabili e solidi e che la sicurezza dei soggetti che partecipano a tali indagini sia tutelata"; il Nuovo Regolamento mira inoltre a "introdurre disposizioni che garantiscano la trasparenza e la tracciabilità dei dispositivi medici al fine di migliorare la salute e la sicurezza dei soggetti".

□ CHE COSA CAMBIA?

Obiettivo principale del nuovo Regolamento sui dispositivi medici è quindi il potenziamento della conferma dei requisiti essenziali di sicurezza e prestazione, laddove il dispositivo venga utilizzato secondo le indicazioni d'uso, da sempre allegate allo stesso dispositivo. Tali conferme si traducono in una serie di nuove attività che i fabbricanti dovranno intraprendere, tra cui:

- un rafforzamento della valutazione clinica del dispositivo, allargando la richiesta di indagini cliniche e il reperimento di dati pertinenti il dispositivo stesso; un potenziamento dei sistemi di gestione del rischio da parte delle aziende produttrici (estesi a tutta la vita del dispositivo);
- l'implementazione dei sistemi di sorveglianza post-commercializzazione e vigilanza sugli incidenti.

Verrà inoltre rafforzato il sistema di controllo (sia da parte degli organismi notificati che da parte della autorità competente) sui dispositivi in commercio, attraverso due nuovi strumenti:

1. la creazione del sistema UDI (*Unique Device Identification*), che identificherà e marcherà i dispositivi medici lungo la supply chain sanitaria per assicurarne la tracciabilità, la rintracciabilità e per garantire la sicurezza dei pazienti a livello globale;
2. la *Banca dati Eudamed*, un database europeo dei dispositivi medici che migliorerà la trasparenza e il coordinamento delle informazioni sui dispositivi disponibili nel mercato europeo, divulgando pubblicamente informazioni sui dispositivi e studi in materia.

□ L'IMPORTANZA DEL DATO CLINICO

Rispetto al passato, quando, secondo Direttiva, si potevano utilizzare dati clinici di dispositivi ritenuti "simili" a sostegno di prodotti per cui vi era assenza di dati comprovanti la sicurezza

e prestazione, oggi il nuovo MDR stabilisce requisiti più precisi, "imponendo" (soprattutto per i dispositivi medici impiantabili e per quelli di classe III) la ricerca costante del dato clinico tramite lo sviluppo di studi o raccolte proattive^(3,4). L'entrata in vigore del nuovo Regolamento Europeo impone, infatti, alle aziende fabbricanti di effettuare una valutazione clinica sistematica e continuativa per ogni dispositivo medico in commercio e di predisporre indagini cliniche in caso di lacune nell'evidenza clinica dei prodotti. In questo contesto il dato clinico diventa quindi il protagonista assoluto affinché il dispositivo, tramite conferma dei dati sulla sua sicurezza e prestazione clinica, possa restare sul mercato e mantenere il marchio CE.

□ LA RACCOLTA DEL DATO CLINICO E IL SUO "PESO" SCIENTIFICO

La raccolta del dato clinico può avvenire in forma proattiva e sistematica tramite la sorveglianza post-market (che va sempre eseguita da parte dei fabbricanti e serve a mantenere il controllo e la vigilanza sui possibili incidenti) o tramite lo sviluppo di studi clinici. In particolar modo, il nuovo Regolamento richiede che il dato clinico non solo venga raccolto, ma che possa essere valutato in termini di qualità e quantità del dato. Tecnicamente parlando, si dice che il dato viene "pesato" scientificamente e che il suo peso incide sulla qualità del dato stesso. Studi clinici randomizzati, prospettici, con una ampia casistica e approvati dal comitato etico dell'ospedale in cui si svolgono (ormai passaggio obbligatorio) rappresentano i livelli più alti di indagine clinica e, conseguentemente, di qualità del dato che verrà raccolto⁽⁵⁾. Questo concetto non è nuovo nel mondo della ricerca clinica: già ad inizio degli anni 2000 si cominciava a parlare di livelli di evidenza clinica. In un articolo uscito a gennaio del 2003, il *Journal of Bone & Joint Surgery*, tramite la penna di JG Wright, comunica che, a partire da

quell'anno, tutti gli articoli sarebbero stati valutati secondo "livelli di evidenza", ovvero sistemi di valutazione gerarchici per la classificazione della qualità dello studio clinico. La rivista, come riporta il testo, adotta questo sistema con l'intento di rendere i suoi lettori (autori, revisori, medici, impiegati del settore) familiari con il concetto di livelli di evidenza e con l'obiettivo di fornire uno strumento che consenta al chirurgo di valutare quale articolo possa contenere dati clinici più convincenti, che possano aiutare nella pratica clinica e approfondire tematiche ancora aperte⁽⁶⁾. Il concetto di qualità e quantità del dato clinico, ampiamente divulgato e approfondito negli anni, risulta quindi la "chiave" della valutazione clinica come intesa nel Nuovo Regolamento. Questo si traduce nella necessità, sempre più ovvia e vincolante per il fabbricante, di investire nello sviluppo di studi clinici strutturati e ben progettati, che possano generare dati clinici affidabili e rappresentativi della sicurezza e prestazione del dispositivo sull'individuo. Nel generare, sviluppare e investire su uno studio clinico, il fabbricante diventa Sponsor dello studio. Per fare ciò, lo Sponsor si avvale delle competenze e del supporto di sperimentatori, istituti di ricerca e aziende ospedaliere attentamente selezionati per lo svolgimento dello stesso. Lo sviluppo di studi clinici ben strutturati consente quindi la raccolta di dati a sostegno della sicurezza e prestazione del dispositivo in esame (a favore del fabbricante), ma anche la possibilità, per i clinici coinvolti nello studio, di pubblicare su riviste ad elevato impatto scientifico, quest'ultimo focus non solo di ricercatori e medici, ma anche di tanti istituti di ricovero e aziende ospedaliere a carattere scientifico che fanno della ricerca e pubblicazione il loro punto di forza. Non da ultimo, risultati di studi clinici ad elevato impatto scientifico sono richiesti, ad oggi, per dossier sulla rimborsabilità dei prodotti in stati membri, per analisi dello stato dell'arte e per gare commerciali al fine di poter vendere i prodotti nelle strutture ospedaliere.

Termine	Definizione
<i>Dati clinici</i>	informazioni sulla sicurezza o sulle prestazioni ricavate dall'impiego di un dispositivo;
<i>Evidenze cliniche</i>	i dati clinici e i risultati della valutazione clinica relativi a un dispositivo, in qualità e quantità sufficienti da permettere una valutazione qualificata sulla capacità del dispositivo di ottenere i benefici clinici e la sicurezza previsti quando è utilizzato come previsto dal fabbricante;
<i>Indagine clinica</i>	qualsiasi indagine sistematica cui partecipano uno o più soggetti umani, volta a valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo
<i>Piano di indagine clinica</i>	un documento in cui sono illustrati la motivazione, gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, il monitoraggio, le considerazioni statistiche, l'organizzazione e la conduzione di una indagine clinica;
<i>Sperimentatore</i>	una persona responsabile della conduzione di un'indagine clinica presso un sito di indagine clinica;
<i>Comitato etico</i>	un organismo indipendente istituito in uno Stato conformemente al diritto di tale Stato membro, con poteri consultivi ai fini del presente regolamento, che tenga conto dell'opinione degli utilizzatori profani, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni;
<i>Consenso informato</i>	l'espressione libera e volontaria di un soggetto della propria disponibilità a partecipare a una determinata indagine clinica, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti dell'indagine clinica rilevanti per la sua decisione di partecipare oppure, nel caso dei minori e dei soggetti incapaci, l'autorizzazione o l'accordo dei rispettivi rappresentanti legalmente designati a includerli nell'indagine clinica;
<i>Evento avverso</i>	qualsiasi evento clinico dannoso, malattia o lesione involontaria o segno clinico sfavorevole, compreso un risultato di laboratorio anomalo, che si verifica in soggetti, utilizzatori o altre persone, nell'ambito di un'indagine clinica, indipendentemente dal fatto che l'evento sia o meno collegato al dispositivo oggetto di indagine;
<i>Evento avverso grave</i>	qualsiasi evento avverso che ha avuto una delle seguenti conseguenze: a) un decesso; b) un grave peggioramento delle condizioni di salute del soggetto che ha comportato: i) una malattia o una lesione potenzialmente letale; ii) un danneggiamento permanente di una struttura o di una funzione corporea; iii) la necessità di un ricovero ospedaliero del paziente o il suo prolungamento; iv) un intervento medico o chirurgico inteso a prevenire una malattia o una lesione potenzialmente letale o un danneggiamento permanente di una struttura o di una funzione corporea; v) una patologia cronica; c) sofferenza fetale, morte fetale o una malformazione o disabilità fisica o intellettiva congenita;
<i>Incidente</i>	qualsiasi malfunzionamento o alterazione delle caratteristiche o delle prestazioni di un dispositivo messo a disposizione sul mercato, compreso l'errore d'uso determinato dalle caratteristiche ergonomiche, come pure qualsiasi inadeguatezza nelle informazioni fornite dal fabbricante e qualsiasi effetto collaterale indesiderato;
<i>Incidente grave</i>	qualsiasi incidente che, direttamente o indirettamente, ha causato, può aver causato o può causare una delle seguenti conseguenze: a) il decesso di un paziente, di un utilizzatore o di un'altra persona; b) il grave deterioramento, temporaneo o permanente, delle condizioni di salute del paziente, dell'utilizzatore o di un'altra persona; c) una grave minaccia per la salute pubblica;
<i>Grave minaccia per la salute pubblica</i>	un evento che potrebbe comportare un imminente rischio di decesso, un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o una malattia grave che possa richiedere una tempestiva azione correttiva e che possa provocare un tasso significativo di morbilità o di mortalità umane o che è inusuale o inaspettata per quel dato luogo e momento;
<i>Difetto di un dispositivo</i>	qualsiasi carenza a livello dell'identità, della qualità, della durabilità, dell'affidabilità, della sicurezza o della prestazione di un dispositivo oggetto di indagine, compresi il cattivo funzionamento, gli errori d'uso o l'inadeguatezza delle informazioni fornite dal fabbricante;
<i>Dispositivo oggetto di indagine</i>	un dispositivo che è oggetto di valutazione in un'indagine clinica;
<i>Soggetto</i>	una persona che partecipa a un'indagine clinica;
<i>Sponsor</i>	qualsiasi persona, società, istituzione oppure organizzazione che si assume la responsabilità di avviare, gestire e curare il finanziamento dell'indagine clinica.

Tabella 1. Alcune definizioni dal Nuovo Regolamento Europeo (European Union Medical Devices Regulation: EU MDR 2017/745) sui dispositivi medici.

□ L'IMPATTO DEL NUOVO REGOLAMENTO NELLA PRATICA CLINICA

Se per il fabbricante diventa necessa-

rio raccogliere dati clinici solidi per soddisfare i requisiti di prestazione e sicurezza del dispositivo richiesti dal Nuovo Regolamento, per il medico a capo di uno studio clinico (Sperimen-

tatore) la conoscenza del Nuovo Regolamento diventa fondamentale soprattutto in termini di accuratezza nella raccolta del dato e tempestività di segnalazione di possibili eventi av-

versi. Le informazioni da raccogliere durante tutto il corso di uno studio clinico (dalla selezione e arruolamento dei pazienti, al follow-up post-operatorio) devono essere precise e puntuali, e devono comprendere qualsiasi informazione inerente il paziente arruolato nello studio e il dispositivo in esame: dovranno essere registrati non solo i dati clinici, quindi, ma anche e soprattutto eventuali eventi che possano inficiare la salute del paziente stesso, o che possano danneggiare l'utilizzatore e bisognerà investigare laddove tali eventi siano relati al dispositivo in esame. Il Nuovo Regolamento, infatti, incrementa il concetto di registrazione e segnalazione degli eventi avversi nelle indagini cliniche, in particolar modo impone allo Sponsor la registrazione di qualsiasi evento avverso (grave o non grave) quale fattore critico per la valutazione dei risultati di tale indagine, e/o di qualsiasi difetto di un dispositivo che potrebbe causare un evento avverso grave in assenza di misure appropriate. Lo Sponsor deve segnalare tali eventi immediatamente a tutti gli Stati membri nei quali è condotta l'indagine clinica e ai paesi terzi in cui il dispositivo viene utilizzato. Ecco quindi che le definizioni di "evento avverso", "evento avverso grave (o 'serio')", "incidente", "incidente grave" devono essere ben comprese dallo Sperimentatore e, laddove un evento o un incidente dovesse occorrere in uno studio clinico, quest'ultimo deve essere tempestivamente comunicato al fabbricante (Sponsor). L'evento verrà poi valutato e investigato da entrambe le parti in un riesame del caso, riportato al comitato etico del/degli ospedale/i afferente/i e, se del caso, alle autorità competenti. I tempi di notifica dell'evento allo Sponsor, al comitato etico e alle autorità compe-

tenti variano in base alla gravità dell'evento stesso, e vengono specificati nel safety plan elaborato ad hoc per ogni studio clinico, che ne definisce le modalità di gestione e le tempistiche di segnalazione, secondo i requisiti di legge applicabili.

In Tabella 1 riportiamo alcuni dei termini più comuni ed in alcuni casi ampliamenti già conosciuti presenti nel Nuovo Regolamento e inerenti la raccolta di dati all'interno di studi clinici. Per maggiori informazioni, fare riferimento all'art. 2 del Regolamento Europeo sui dispositivi medici (EU MDR 2017/745).

Per questo motivo, indipendentemente dal coinvolgimento diretto in studi clinici, l'interesse del Clinico verso l'evoluzione delle norme che regolamentano i dispositivi medici nella comune pratica clinica risulta oggi di fondamentale importanza per poter definire dove meglio collocare il dispositivo tra le varie opzioni diagnostiche-terapeutiche, tenendo conto della valutazione clinica del dispositivo stesso rispetto alle alternative. Con l'ottica di garantire un elevato livello di protezione della salute del paziente, il nuovo Regolamento sui dispositivi medici consentirà ai clinici di poter consigliare al meglio i pazienti e di garantire loro un livello elevato di protezione della propria salute, nonché di stimolare la fiducia dei cittadini nel sistema.

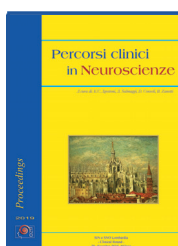
□ CONCLUSIONI

Il nuovo Regolamento Europeo sui dispositivi medici potenzia ed enfatizza la continua ricerca, per l'intero ciclo di vita, di dati sulla sicurezza e prestazione del dispositivo in esame, tramite un incremento degli studi clinici e della sorveglianza post-market

da parte del fabbricante che inevitabilmente si avvarrà di collaborazioni con la pratica ospedaliera; spinge verso la ricerca (continua) del rapporto rischio-beneficio, tramite il rafforzamento dei sistemi di controllo da parte dei fabbricanti, delle autorità competenti e degli organismi notificati; consente infine una maggiore tracciabilità del dispositivo e trasparenza dei dati clinici attraverso la creazione del sistema UDI e della Banca dati Eudamed. Il tutto con lo scopo ultimo di garantire un elevato livello di protezione della salute del paziente e degli utilizzatori dei dispositivi medici.

□ BIBLIOGRAFIA

1. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical device. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745> [cited 2021, April 15].
2. Direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici. Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1993/42/oj> [visionato il 15 aprile 2021].
3. Ministero della Salute. Le categorie dei dispositivi medici. Disponibile su: www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1&area=dispositivi-medici&menu=cosasono [visionato il 15 aprile 2021].
4. Di Renzo Regulatory Affair. Classificazione dispositivi medici. Disponibile su: <https://www.direnzo.biz/it/dispositivi-medici-e-ivd/registrazione-dispositivi/> [visionato il 15 aprile 2021].
5. Kiraç FS. Is ethics approval necessary for all trials? A clear but not certain process. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2013; 22 (3): 73-75.
6. Wright JG, Swiontkowski MF, Heckman JD. Introducing levels of evidence to the journal. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85 (1): 1-3.



PROCEEDINGS SNO

*Collana dedicata
alle pubblicazioni di Atti Congressuali
sotto il patrocinio della*

Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri

SNO INFORMA

RIVEDI WEBINAR

Nell'area riservata ai soci SNO, in regola con le quote associative, è possibile rivedere tutti gli itinerari formativi: <https://snoitalia.org/itinerari-formativi-sno-in-fad/>

Webinar ECM, 7 OTTOBRE 2020



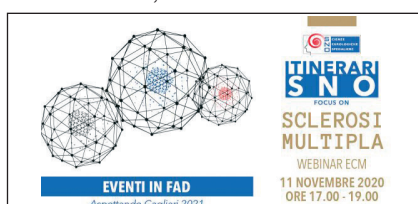
I CANNABINOIDI IN NEUROLOGIA

Webinar ECM, 21 OTTOBRE 2020



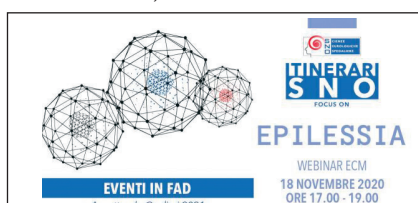
LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFUSIONE DI LEVODOPA/CARBDOPA: NUOVE EVIDENZE ED ESPERIENZE A COFRONTO

Webinar ECM, 11 NOVEMBRE 2020



TERIFLUNOMIDE E IL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA

Webinar ECM, 18 NOVEMBRE 2020



LE EPILESSIE NELL'ANZIANO: COMORBILITÀ CON IL DECLINO COGNITIVO - ASPETTI MEDICO-LEGALI

Webinar ECM, 25 NOVEMBRE 2020



VIAGGIO ATTRAVERSO LE FLUTTUAZIONI MOTORIE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Webinar ECM, 2 DICEMBRE 2020



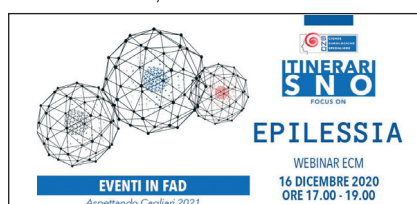
TERAPIE ANTIDEPRESSIVE NELLE COMORBILITÀ NEUROLOGICHE: MECCANISMI D'AZIONE E PRATICA CLINICA

Webinar ECM, 9 DICEMBRE 2020



IMPLICAZIONI NEUROLOGICHE NEI PAZIENTI CON MALATTIE RARE METABOLICHE

Webinar ECM, 11 DICEMBRE 2020



UPDATE SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA: TERAPIA, VACCINAZIONI E GRAVIDANZA

Webinar ECM, 16 DICEMBRE 2020



UPDATE SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NELLE EPILESSIE FOCALI

Se non sei ancora socio SNO clicca qui per avere maggiori informazioni: <https://snoitalia.org/iscrizione-rinnovo-sanatoria/>

La procedura per iscriversi, rinnovare o regolarizzare la propria posizione associativa è interamente informatizzata.

Chi desidera inoltrare nuova richiesta di iscrizione sarà guidato nella registrazione al portale, con l'invio di una notifica e-mail contenente nome utente e password per accedere all'Area Riservata ai Soci SNO.

Per i Soci SNO che intendano regolarizzare o rinnovare la propria posizione associativa per il 2021 è possibile provvedere al pagamento tramite carta di credito o bonifico bancario direttamente dalla sezione "Il mio profilo" dell'Area Riservata ai Soci SNO. Scegliete il percorso di vostro interesse, la Segreteria Operativa vi invierà istruzioni sino a conclusione del processo.



CONGRESSO REGIONALE SNO

PERCORSI NELLE NEUROSCIENZE DELLA REGIONE SICILIA

5 LIVE WEBINAR ECM MAGGIO-SETTEMBRE 2021 EDIZIONE FAD SINCRONA



Il Congresso Regionale SNO Sicilia 2021, come tutti gli eventi SNO, ha l'obiettivo di affrontare le malattie neurologiche in un'ottica multidisciplinare. Come verificiamo quotidianamente, nella pratica clinica è necessario il confronto continuo tra il Neurologo, il Neuroradiologo e il Neurochirurgo, oltre tutti i professionisti che operano nell'ambito delle Neuroscienze (Neurofisiologi, ecc) e coloro che si trovano nell'area di emergenza. La collaborazione permette di trovare le soluzioni migliori per la gestione dei pazienti neurologici e al contempo favorisce la formazione professionale continua degli operatori. Quest'anno il congresso, suddiviso in 5 webinar ECM, offre importanti novità per tutti i professionisti delle Neuroscienze che operano nella Regione Siciliana:

- l'aggiornamento delle Rete Stroke Sicilia con presentazione dei *nuovi centri Hub e Spoke per la trombectomia*;
- la presentazione del *Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Parkinson Sicilia* con i centri di riferimento regionali;
- la nuova *Rete dei Centri Alzheimer*;
- la presentazione del *PDTA regionale Cefalee* con i centri prescrittori per gli anticorpi monoclonali oltre la presentazione delle linee guida per la tossina botulinica nelle emicranie croniche;
- la presentazione del *tavolo tecnico regionale sulla Medicina di Genere dell'Assessorato della Sanità*, il quale sta operando un'azione di diffusione della Cultura di Genere coinvolgendo tutte le Aziende Sanitarie pubbliche o in convenzione con il SSN della Sicilia. La finalità è individuare

linee di indirizzo per la definizione e l'organizzazione della medicina di Genere nella regione. Non solo Diffusione e Formazione ma anche Ricerca alla quale tutti siamo invitati a partecipare attivamente per una nuova Medicina di Genere specifica. Nel congresso sarà dato ampio spazio anche all'epilessia, alla Neuro-onco-

logia e alla gestione del paziente epilettico postchirurgico ma anche alla Sclerosi Multipla con le nuove terapie quali le cellule staminali emopoietiche e per ultimo si affronterà l'amiloidosi, una patologia oggi curabile.

Coordinatore Regionale SNO Sicilia
Dott.ssa Marina Rizzo

CONGRESSO REGIONALE SNO 2021		
Edizione FAD sincrona		
ICTUS	13 maggio	15.30 – 19.05
EPILESSIA e NEUROONCOLOGIA	27 maggio	15.30 – 18.40
PARKINSON e DEMENZE	3 giugno	15.30 – 19.00
SCLEROSI MULTIPLA e CEFALEE	17 giugno	15.30 – 18.45
DIFFERENZE DI SESSO e GENERE nelle NEUROSCIENZE	16 settembre	15.30 – 18.40

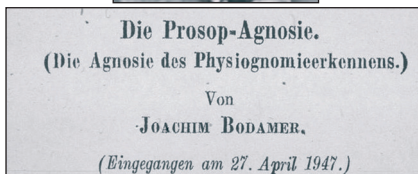
COMUNICAZIONE ORIGINALE

LA PROSOPOAGNOSIA E LA PITTURA

Antonio Colombo

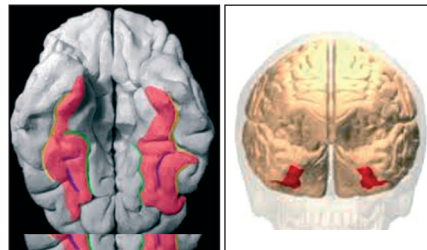
Direttore del Polo Neurologico Brianteo di Seregno (MB)
Direttivo Nazionale SNO

La prosopagnosia è stata descritta per la prima volta dal neurologo tedesco Joachim Bodamer che ne ha coniato il nome utilizzando il greco classico e cioè i termini *pròsopon* “volto” e *agnosia* “ignoranza”.



Il disturbo è caratterizzato dall'incapacità di riconoscere i volti delle persone. I soggetti colpiti riescono ad identificare chi hanno davanti solo attraverso altri dati sensoriali, ad esempio ascoltando la voce. Semplificando se ne possono riconoscere due forme, una congenita ed una acquisita. È alla seconda che si è interessati in questo articolo in quanto si possono valutare le differenze tra le opere del pittore prima dell'insorgenza del disturbo e quelle successive. La localizzazione cerebrale delle lesioni responsabili della prosopagnosia sono localizzate notoriamente a livello del giro fusiforme, area di passaggio inferiore tra lobo temporale ed occipitale. In genere le alterazioni sono bilaterali, solo a

volte è interessato il solo lato destro. Le cause sono rappresentate soprattutto da un'ictus ischemico dell'arteria cerebrale posteriore o da un'emorragia cerebrale nel giro fusiforme. Più raramente si tratta di un focolaio infiammatorio encefalitico, di un glioma o di una demenza di Alzheimer. In quest'ultimo caso ovviamente la prosopagnosia è presente in associazione con molti altri deficit cognitivi.



Diversi personaggi famosi ne sono risultati affetti, ad esempio il noto simpatico scrittore napoletano Luciano de Crescenzo; paradigmatico è un episodio che spesso l'interessato cita: “ero a cena da amici e mi sono rivolto gentilmente alla signora che avevo seduta al mio fianco dicendole: “Permette che le versi un po' di vino?”. E lei mi ha risposto stupita: “Che cosa fai, Luciano, adesso mi dai del lei?”.



Ho avuto un sobbalzo. Dalla voce calda ho subito riconosciuto Sophia Loren, la cara amica con cui tra l'altro ho girato due film”.

Una vera brutta figura causata dalla prosopagnosia.

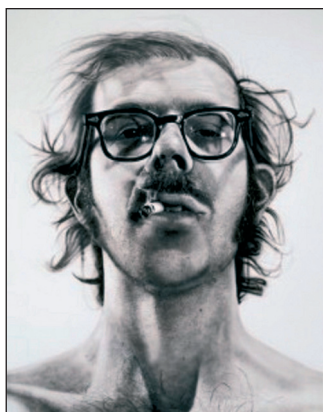
Anche l'attore americano Brad Pitt ne è affetto, pure lui si lamenta affermando che la gente lo ritiene presuntuoso perché non risponde ai saluti, in realtà è solamente perché non riconosce le persone. Sicuramente è ancora più sfortunato dato che forse non ha potuto apprezzare appieno il volto della sua bellissima ex-consorte, la famosa attrice Angelina Jolie.



Probabilmente più grave diviene il disturbo se ad esserne colpiti sono i pittori ed ancor più ovviamente se si tratta di ritrattisti.

Un esempio significativo è dato dal pittore americano Chuck Close, nato nel 1940, pittore della corrente iperrealista, a cui è giunto partendo dal fotorealismo. Eseguita i suoi ritratti utilizzando fotografie amplificate e

servendosi poi per dipingere non tanto di pennelli, quanto di altri strumenti e soprattutto dell'areografo, attrezzo capace di rilasciare piccoli spruzzi di colore, spinti dall'aria compressa, che hanno grande finezza e precisione. Famosissimo il suo grande autoritratto in cui si può osservare con assoluta chiarezza la cura maniacale e quasi compulsiva con cui i pittori iperrealisti curavano i particolari dei ritratti, sempre posti in posizione frontale e realizzati in modo che l'espressione indefinita del viso suscitasse interesse ed emozione nell'osservatore.



Il Big Self Portrait", eseguito nel 1969, ora al Walker Art Center di Minneapolis.

Nel 1988 è stato improvvisamente colpito da un'ischemia del circolo posteriore e da allora è stato ridotto su di una sedia una rotelle per la paraplegia che ne è conseguita. Probabilmente la trombosi ha interessato anche l'arteria cerebrale posteriore ed è divenuto prosopagnosico. Non si è comunque arreso ed ha continuato ad eseguire ritratti, mutando completamente modo di dipingere, consapevole di non potere più utilizzare la tecnica iperprecisa antecedente. Ed allora, riproducendo delle aree particolari dei volti che ancora parzialmente percepiva ed accostandoli a centinaia come si trattasse di un enorme mosaico, avvicinando colori diversi e contrastanti, usando minuti quadrati e cerchi, è riuscito di nuovo ed in modo assolutamente originale a dipingere il volto di familiari, di attori e di personaggi politici molto noti.

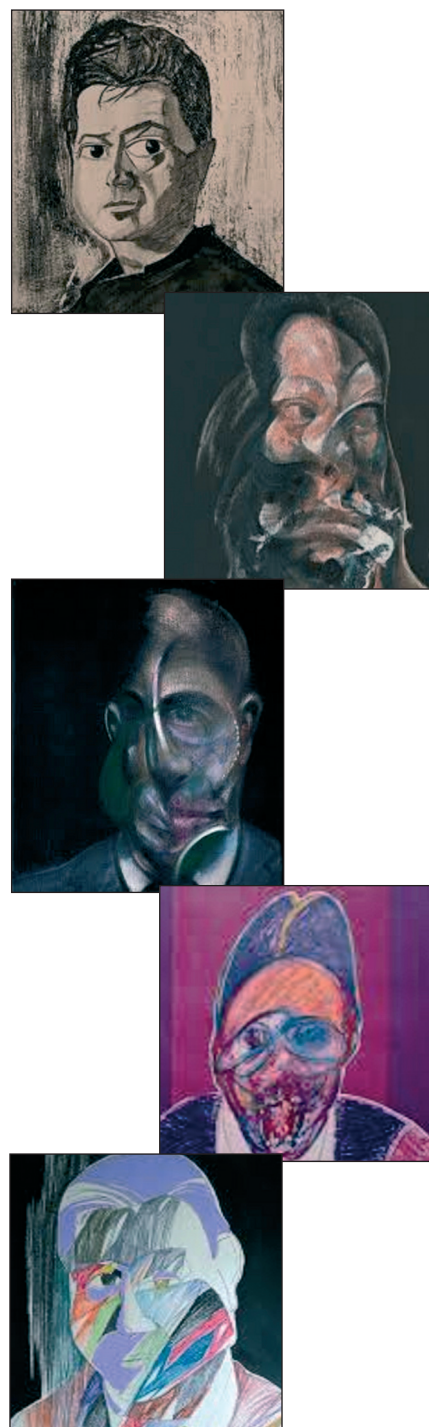


Si confronti in tal senso il nuovo autoritratto del 2010 con quello del 1969. Questa volta l'opera è un classico olio su tela e si noti appunto come lo stile dell'autore sia profondamente mutato.

Molto diversa è invece la prosopagnosia acquisita che fa seguito ad una decadimento cognitivo progressivo come avviene nella malattia d'Alzheimer, l'atrofia cerebrale in tal caso giunge ad interessare anche il passaggio temporo-occipitale. E' quanto sfortunatamente accaduto ad un altro noto pittore statunitense: William Utermohlen. Nonostante la progressione implacabile del male, l'artista ha tuttavia continuato ininterrottamente a dipingere e possiamo valutare l'evoluzione della malattia dell'artista costatando la progressiva disintegrazione delle fattezze dell'autoritratto.



Certamente l'osservazione dei dipinti causa in tutti noi una risposta timida intristite, eppure se si analizzano singolarmente i vari dipinti e si fosse all'oscuro della malattia, non si potrebbe fare a meno di constatare un valore artistico non banale in ognuna delle opere, sicuramente non voluto ma comunque ottenuto. Si pensi che effetti simili sono stati conseguiti in piena salute e volutamente dall'importata artista anglosassone Francis Bacon.



CONGRESSO REGIONALE SNO

IV MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE 16-17-18 SETTEMBRE 2021

Il IV Meeting delle Neuroscienze Toscane si svolgerà dal 16 al 18 settembre 2021 in modalità *ibrida*: il partecipante potrà scegliere se partecipare all'evento residenziale nella sede di Siena o al Congresso Virtuale che sarà fruibile su piattaforma dedicata. Seguiranno 3 Webinar ECM in FAD sincrona nei giorni 24, 25 e 27 settembre, riservati esclusivamente agli iscritti al Congresso Residenziale o Virtuale.

IV MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE



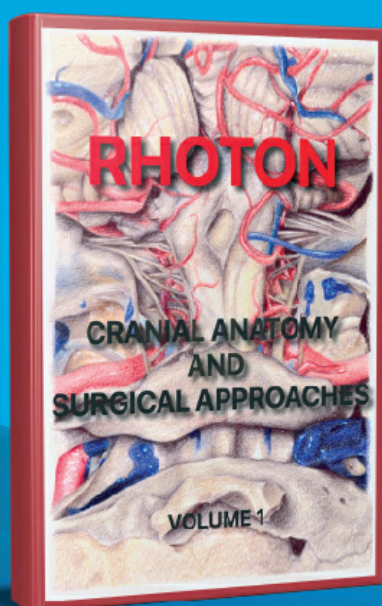
Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

Il futuro delle neuroscienze
nell'equilibrio tra ricerca
scientifica e pratica clinica

16-17-18 settembre 2021
Congresso con Hub a Siena

Presidio Mattioli - Università degli Studi di Siena
Dipartimento di Giurisprudenza
Via Pier Andrea Mattioli, 10 - 53100 Siena
<https://www.dgiur.unisi.it/it>

24 settembre 2021
Webinar ECM - Ore 15.00 - 19.00
25 settembre 2021
Webinar ECM - Ore 15.00 - 19.00
27 settembre 2021
Webinar ECM - Ore 15.00 - 19.00



IN ESCLUSIVA



Eccezionale edizione italiana per tutti i cultori delle Neuroscienze:
traduzione in italiano del best seller di neuroanatomia e approcci chirurgici
di Albert L. Rhoton Jr

CRANIAL ANATOMY AND SURGICAL APPROACHES

di Albert L. Rhoton Jr
Traduzione italiana a cura di Nicola Nicassio

WEBINAR SIMEGEN

UN VESTITO SU MISURA PER UOMO E DONNA 6 MAGGIO 2021

Le differenze di genere influiscono sulla prevenzione, diagnosi e cura delle malattie, uomini e donne presentano sintomi, progressione di malattia e risposta ai trattamenti molto diversi tra di loro.

In Italia si comincia a parlare di Medicina di Genere nel 1998, proget-

to ministeriale “Una salute a misura di donna”, nel 2015 nasce il “Centro di Riferimento per la Medicina di Genere” presso l’Istituto Superiore di Sanità. Dal gennaio 2018 è entrata in vigore la “Legge sulla Medicina di Genere nel Servizio Sanitario Nazionale” che prevede l’inserimento

del parametro “genere” nella medicina. Dal 2014

S.I.M e Ge.N, Società Italiana di Medicina di Genere nelle Neuroscienze, ha come obiettivo lo studio e la divulgazione della Medicina di sesso e di genere nell’ambito delle Neuroscienze. Il 6 maggio 2021 si terrà il webinar ECM.

S.I.M. e Ge.N del Triveneto, che vedrà coinvolte diverse professionalità sanitarie che operano all’interno del Servizio Sanitario Nazionale. Verranno affrontati non solo argomenti di neuroscienze.

Membro del Direttivo Nazionale SNO
Ebba Buffone



In collaborazione con



Convegno SIMeGeN

Un vestito su misura per Uomo e Donna:
realtà a confronto

6 maggio 2021



WEBINAR ECM
Ore 16.00 - 19.00

Giovedì 6 maggio 2021
ore 16.00 - 19.00

Coordinatore Scientifico: Dott.ssa Ebba Buffone

16.00 - 16.15
Introduzione al Corso
Ebba Buffone (Villafranca, VR), Marina Rizzo (Palermo)

16.15 - 16.45
Medicina di genere: evoluzione normativa
Denise Signorelli (Verona)

16.45 - 17.15
Epilessia e donna
Elena Greco (Villafranca, VR)

17.15 - 17.45
La neurochirurgia e l'Anoressia Nervosa: Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS) nelle pazienti con Anoressia Nervosa Grave, Cronica e Refrattaria
Giorgia Bulgarelli (Verona)

17.45 - 18.15
Stress e depressione al femminile
Stylianou Nicolaou (Bussolengo, VR)

18.15 - 18.45
Differenze di genere e Covid: epidemiologia e clinica
Chiara Danzi (Villafranca, VR)

18.45 - 19.00
Dibattito e domande
Discussant: Maria Vittoria Calloni (Legnano, MI)

19.00 Chiusura dei lavori
e abilitazione del questionario ECM on line

MODALITÀ DI ISCRIZIONE

L'iscrizione al webinar è gratuita. Per iscriversi collegarsi alla pagina Eventi del sito www.morecomunicazione.it e compilare l'apposito modulo di iscrizione.

La Segreteria More Comunicazione avrà cura di dare conferma dell'avvenuta iscrizione.

Le iscrizioni saranno aperte fino al 4 maggio 2021

COMUNICAZIONE ORIGINALE

LE ENCEFALITI COME COMPLICANZE DELL'INFEZIONE DA COVID-19 ANALISI DI 30 CASI RACCOLTI DAL GRUPPO DI RICERCA DELLA SNO - SEZIONE LOMBARDA

Antonio Colombo¹, Filippo Martinelli Boneschi², Maria Sessa³,
Donata Guidetti⁴, Giampiero Grampa⁵, Eugenio Magni⁶,
Maurizio Versino⁷, Carlo Ferrarese⁸, Davide Zarcione⁹,
Alessandro Prella¹⁰, Giuseppe Micieli¹¹, Carla Zanferrari¹²,
Fabio Frediani¹³, Antonio Cagnana¹⁴, Angelo Zilioli¹⁵,
Maria Vittoria Calloni¹⁶, Maria Luisa Delodovici¹⁷,
Anna Eleonora Colombo¹⁸, Emilio Mariani¹, Camillo Foresti³,
Barbara Frigeni³, Nicola Morelli⁴, Rubjona Xhani⁵, Massimo Crabbio⁶,
Alessandro Clemenzi⁷, Marco Mauri⁷, Simone Beretta⁸, Isidoro La Spina⁹,
Simona Bernasconi⁹, Andrea Giorgetti¹⁰, Anna Cavallini¹¹,
Michela Ranieri¹², Simone Tonietti¹³, Nicola Elisabetta D'Adda¹⁴,
Maria Elisa Fruguglietti¹⁴, Lorenzo Peverelli¹⁵, Andrea Salmaggi¹⁹

1. Direttivo Nazionale SNO e Polo Neurologico "Brianteo", Seregno (Monza e Brianza)
2. U.O. di Neurologia, IRCCS Fondazione "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi, Milano
3. U.O. di Neurologia Ospedale "Giovanni XXIII", Bergamo
4. U.O. di Neurologia, Ospedale "Guglielmo da Saliceto", Piacenza
5. U.O. di Neurologia, Ospedale "Sant'Anna", Como
6. U.O. di Neurologia, Poliambulanza, Brescia
7. U.O. di Neurologia, Ospedale di Varese, Università dell'Insubria
8. U.O. di Neurologia, Ospedale "San Gerardo", Monza, Università degli Studi di Milano "Bicocca"
9. U.O. di Neurologia, Ospedale "Sant'Antonio Abate", Gallarate (Varese)
10. U.O. di Neurologia, Ospedale di Legnano (Milano)
11. U.O. di Neurologia, Fondazione "Mondino", Pavia
12. U.O. di Neurologia, Ospedale di Vizzolo Predabissi (Milano)
13. U.O. di Neurologia, Ospedale "San Carlo", Milano
14. U.O. di Neurologia, Ospedale "Maggiore", Crema (Cremona)
15. U.O. di Neurologia, Ospedale "Maggiore", Lodi
16. Membro del Direttivo Nazionale SNO
17. Membro del Direttivo Regionale Lombardo SNO
18. IRCCS "Humanitas" Research Hospital, Rozzano (Mi)
19. Coordinatore SNO Lombardia, U.O. di Neurologia, Ospedale "Manzoni", Lecco

RIASSUNTO: Non vi sono in letteratura studi multicentrici che riportino una serie significativa di encefaliti da Covid-19 come quello che presentiamo, ove si escluda un'altra ricerca in atto contemporaneamente alla nostra da parte di una diversa società neurologica italiana. Esistono solamente casi isolati o la descrizione di casi nel contesto di revisioni su tutte le complicazioni neurologiche con spesso puntualizzazioni di solamente alcuni aspetti parziali. In questa ricerca noi abbiamo esaminato gli aspetti clinici, elettrofisiologici, liquorali, neuroradiologici ed abbiamo valutato gli esiti, compresa la mortalità, correlandoli alla gravità dell'infezione polmonare ed anche all'eventuale ossigenoterapia invasiva instaurata. Si sono valutati i diversi aspetti della terapia, si è sottolineata la significativa differenza di sesso e di genere nei malati con maggiore gravità del quadro clinico e si sono espresse alcune considerazioni etiopatogenetiche.

□ INTRODUZIONE

Il presente lavoro è stato ideato e organizzato dal Gruppo di Ricerca per le Complicanze Neurologiche da Covid della Sezione Lombarda della Società Italiana di Neuroscienze Ospedaliere (GR-Covid-SNO-L). Sulla base dei numerosi casi raccolti in 24 Ospedali lombardi, lo studio si è articolato in 5 bracci: a) Complicanze Ictali Ischemiche (120 casi), b) Ictali Emorragiche (12 casi), c) Sindrome da Encefalite Posteriore Reversibile (7 casi di cui 6 già pubblicati)⁽¹⁾, d) Sindrome di Guillain-Barré (38 casi), e) ovviamente la raccolta sulle complicanze encefalitiche (30 casi) oggetto di questo articolo. Inoltre, i Colleghi neurologi di un Reparto ospedaliero appartenente al nostro Gruppo ha completato una ricerca sulle complicazioni muscolari da COVID-19 reclutando tuttavia solamente i pazienti ricoverati nell'ospedale di appartenenza. Vogliamo, inoltre, ricordare con dolore ed affetto i tre noti neurologi della nostra regione che sono purtroppo venuti a mancare a causa dell'infezione da Covid-19: il celebre neurofisiologo del Mondino di Pavia Arrigo Moglia, lo stimato parkinsonologo dell'Ospedale di Cremona Luciano Abruzzi ed il collega Luigi Erli dell'Ospedale di Seriate (Bergamo), ai quali dedichiamo questo nostro lavoro.

□ METODI

Lo studio osservazionale, retrospettivo e multicentrico ha reclutato consecutivamente 30 pazienti con complicanza encefalitica da Covid-19 ed ha coinvolto 14 reparti neurologici di altrettanti Ospedali della Regione Lombardia ed uno della provincia attinga di Piacenza, attraverso la compilazione di dettagliate schede fatte loro pervenire dall'apposito citato Gruppo di Ricerca della SNO. Si è limitato il reclutamento al trimestre febbraio-aprile 2020, cioè al periodo in cui la prima ondata pandemica ha colpito molto drammaticamente e per

la prima volta il territorio di un paese occidentale. Si è deciso di includere esclusivamente i pazienti i cui dati obbedissero alle linee guida del *Consensus Statement of International Encephalitis Consortium (IEC)*⁽¹⁾, aggiungendo tra i criteri minori anche l'ageusia-anosmia. Non sono stati considerati gli ictus ischemici e quelli emorragici nonché le encefalopatie posteriori reversibili. Anche due casi di mielite sono stati esclusi. Il Comitato etico della Agenzia di Tutela della Salute (ATS) territoriale ha approvato lo studio.

■ **ETÀ.** Nei 30 pazienti reclutati, soggetti adulti dai 20 anni in poi, l'età media è stata di 66,5 anni; come nel nostro lavoro appena concluso su 38 casi di Sindromi di Guillain-Barré da Covid-19, tale età media corrisponde ad una decade in cui i casi sono stati relativamente limitati (16,6%) mentre, come per le GBS, le due decadi più colpite sono risultate quella dai 70 ai 79 anni (36,6%) e quella dai 50 ai 59 anni (23,3%). Non è stato segnalato alcun caso prima dei 30 anni ed 1 solo tra i 30 ed i 39 anni (*Tabella 1*).

■ **SESSO.** Nella casistica è presente una moderata prevalenza dei pazienti di sesso maschile (56,6% contro il 43,4% di femmine), ma nei casi di gravità moderata e severa dell'infezione la prevalenza maschile è risultata significativamente più rilevante (75%) non paragonabile tuttavia a quella stupefacente da noi riscontrata nella contemporanea ricerca sulla Sindrome di Guillain-Barré da Covid-19 (86,9 %). È nota, comunque, fin dai primi articoli cinesi⁽²⁾ che nella pandemia da coronavirus i maschi risultano nettamente più colpiti dalle forme più gravi dell'infezione polmonare ed hanno una maggiore mortalità rispetto alle donne.

■ **INIZIO DEI SINTOMI ENCEFALITICI.** In un paziente non è stato possibile neppure con approssimazione stabilire l'inizio dell'infezione da Covid-19, mentre nel 26,6% l'esordio è stato concomitante con l'inizio della sintomatologia encefalitica. Nei 29 casi in cui è stata evidenziata con buona cer-

tezza la data d'inizio dell'infezione e quella della comparsa dell'encefalite, la media della latenza in giorni tra le due date è stata di 10,6 giorni.

■ **INCIDENZA.** La drammaticità dell'epidemia ha reso difficoltosa la valutazione dell'incidenza dell'encefalite da Covid-19 nel territorio considerato. La Lombardia più la contigua provincia piacentina avevano, al 31 dicembre 2019, 10.391.753 abitanti (10.103.962 + 287.791)⁽⁴⁾, tale notevole numero ha complicato non poco un corretto calcolo. Considerato poi che diversi Colleghi hanno avuto difficoltà nel rintracciare la documentazione di pazienti che avevano valutato nei vari Pronto Soccorsi, a causa dell'impressionante tumultuosità delle visite, che è contemporaneamente in atto nella nostra stessa area una ricerca di un'altra società neurologica italiana, che tra l'altro condivide 11 casi con la nostra ed include una decina di casi a noi ignoti, così come loro non sono a conoscenza di una ventina di nostri malati, che moltissimi pazienti sono stati posti in quarantena dai propri medici di famiglia, alcuni paucisintomatici, ma altri francamente sintomatici mai visti da un neurologo, che vi sono stati nel pieno dell'epidemia moltissimi decessi nelle innumerevoli RSA della regione, senza un'adeguata valutazione neurologica, che i neurologi senior degli Ospedali che hanno reclutato i nostri casi hanno escluso almeno 11 pazienti i cui i dati non rispondevano ai criteri scelti della IEC, ma che a loro giudizio erano fortemente sospetti per un coinvolgimento encefalitico, che anche il nostro Gruppo di Ricerca centrale della SNO Lombarda ha escluso un caso pur reclutato e inviato il quale sia pur di poco, non rientrava nei citati criteri, che per quanto si posseda il numero totale di diagnosi di infezione da Covid-19 registrati negli ospedali partecipanti alla ricerca, questo dato non ci pare, per quanto sopra affermato, esaustivo della casistica verificatasi in Lombardia, ricordando anche che i pazienti presi in esame sono stati solamente quelli segnalati da reparti di neurolo-

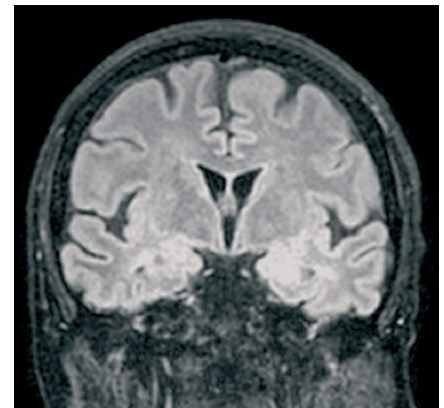


Figura 1. Aumento in FLAIR dell'intensità di segnale a livello temporale mesiale bilaterale.

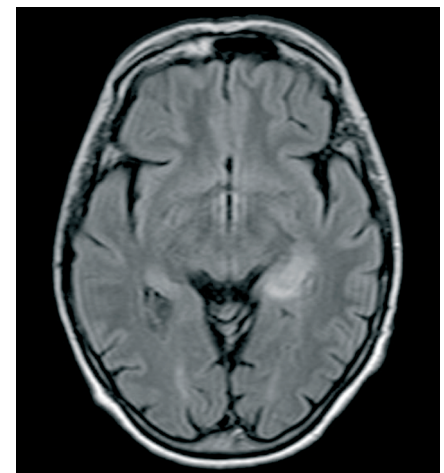


Figura 2. Aumento in FLAIR dell'intensità di segnale temporale mesiale a maggiore espressione sinistra.

Distribuzione per età dei 30 pazienti

Età media	66,5 anni
da 21 a 29 anni	0
da 30 a 39 anni	1
da 40 a 49 anni	2
da 50 a 59 anni	7
da 60 a 69 anni	5
da 70 a 79 anni	11
da 80 a 89 anni	4

Tabella 1.

gica e non da quelli internistici, pneumologici o di altre specialità, riteniamo che l'incidenza da noi valutata pari a circa 4,5 casi per 100.000 abitanti sia poco affidabile, se pur in

Principali dati dei sei pazienti deceduti

Età media 72 anni (da 68 a 76 anni)	4 maschi e 2 femmine
Alterazioni dello stato mentale	6 casi su 6
Alterazioni dell'EEG	6 casi su 6
Segni neurologici focali	4 casi su 6
Alterazioni liquorali	3 casi su 5
Crisi epilettiche	4 casi su 6
Alterazioni RM	2 casi su 6

Tabella 2.

linea con quelli riportati in letteratura per l'Europa ed il Nord America nelle encefaliti infettive^(5,6,7).

■ **DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DEI PAZIENTI DELLA NOSTRA SERIE.** Si vuole ricordare che nel primo trimestre 2020, come si osserva nel documento ISTAT e ISS⁽⁸⁾ su 13.710 decessi dovuti all'infezione da coronavirus in Italia ben 8.362 riguardavano la Lombardia. Tali dati evidenziano una volta di più come l'epidemia sia esplosa in modo drammatico nella nostra Regione che è poi quella di gran lunga più popolosa, tecnologicamente ed industrialmente avanzata d'Italia e tra le aree più importanti d'Europa. I trenta pazienti che presentavano la complicità encefalitica abitavano nei seguenti territori: 6 nell'area di Melegnano (Milano), 4 in provincia di Bergamo e 4 in quella di Brescia, 3 nel territorio di Crema (Cremona), 3 in provincia di Piacenza, 2 a Varese, 2 nell'area di Legnano (Milano), 1 a Lodi, Gallarate (Varese), Monza, Pavia, Milano città e Como. Come si noterà abbiamo incluso anche pazienti della contigua provincia piacentina.

■ **MORTALITÀ.** Nella nostra serie si sono verificati 6 decessi pari al 20% dei colpiti da encefalite. L'età media è stata di 72,16 anni, il più giovane aveva 68 anni ed il più anziano 76. Quattro erano maschi (66,7%) e due femmine (33,3%). La molto netta prevalenza maschile nei casi più gravi di infezione da Covid-19⁽³⁾ risulta, dunque, dimostrata anche da questi dati. Va precisato che abbiamo considerato per coerenza tra i deceduti anche una

paziente che era stata inviata in Hospice in condizioni terminali e che non era morta formalmente in reparto neurologico (Tabella 2).

■ **SINTOMATOLOGIA.** L'encefalite è definita notoriamente come un'infezione del parenchima cerebrale che determina una conseguente disfunzione neurologica⁽²⁾. Tale disfunzione nella nostra casistica è stata caratterizzata dai seguenti sintomi: l'alterazione dello stato mentale è stata presente come confusione nell'86% della casistica, come coma nel 30%, come delirium nel 37,9% mentre nel 27,6% sono stati segnalati significativi disturbi della personalità.

La febbre superiore ai 38 °C, nelle 72 ore precedenti o susseguenti l'inizio della sintomatologia encefalitica, si è venuta a verificare nel 72% dei nostri pazienti. L'ageusia-anosmia, più o meno intensa, è stata lamentata dal 67,3% dei malati. La cefalea solo nel 20% della casistica (in due pazienti non è stata valutabile per lo stato di coma in cui i pazienti sono giunti in Ospedale ed entrambi poi deceduti). La vegetosi (nausea-vomito) è stata segnalata in un unico caso. Segni meningei erano presenti nel 10% della casistica. In questi pazienti è più corretta quindi la diagnosi di meningoencefalite. Segni neurologici focali sono stati evidenziati nel 48,3% dei pazienti (3 con afasia, 3 con atassia, 1 con oftalmoparesi e parkinsonismo, 1 con opsocloni e 6 con deficit stenici valutati in 3 casi come modesta emiparesi piramidale, in 2 come franca emiparesi ed in 1 come paraparesi asimmetrica. Ben il 74% ha presentato crisi epilettiche: il 22% crisi generalizzate, il 33% crisi parziali, il 15% crisi parziali secondariamente generalizzate e il 14,5% stato epilettico, uno non convulsivo, uno esordito già come stato epilettico e gli altri come evoluzione di casi con crisi sia generalizzate che parziali.

■ **DATI LIQUORALI.** La rachicentesi non è stata eseguita in 4 casi che, comunque, presentavano tutti i criteri per una diagnosi d'encefalite. In 9 dei 26 pazienti in cui si è eseguito l'esame liquorale (35%) vi è stato un au-

Dati liquorali

<i>In 4 casi la rachicentesi non è stata eseguita</i>	
È risultata normale	in 9 casi
Si è avuto solo aumento delle proteine	in 9 casi
Si è avuto aumento di cellule e proteine (prevalentemente linfociti in 6 su 8 casi)	in 8 casi
Glicorrachia	sempre normale
Ricerca RT-PCT per il SARS-CoV-2	sempre negativa

Tabella 3.

mento modesto delle proteine liquorali (tra 48 e 60 mg/ml) ed in altri 8 (31%) oltre all'aumento negli stessi termini della proteinorachia, si è evidenziato anche un aumento del numero delle cellule, in 6 con prevalenza di linfociti in 6 casi, in due invece con composizione cellulare normale. In quattro malati la pleiocitosi è risultata compresa tra le 6 e le 20 cellule per mm³ mentre in due ha superato i 100 elementi per mm³. La glicorrachia è sempre risultata normale. Nel 65% dei casi della nostra serie i dati liquorali sono risultati patologici, mentre nel 35% si sono dimostrati normali. La ricerca su liquor tramite la Reverse Transcriptase-Polimerase Chain Reaction (RT-PCR) per il SARS-CoV-2 è risultata negativa in tutti i 25 pazienti della nostra serie in cui è stata effettuata (Tabella 3).

■ **DATI ELETTROENCEFALOGRAFICI.** L'EEG è stato eseguito a 29 pazienti, l'unico che non lo ha effettuato è perché si è autodimesso. È risultato alterato nell'83% della nostra casistica. 2 pazienti assumevano una terapia potenzialmente favorente le crisi, in un caso fluorochinolonici, in un altro (paziente bipolare) una terapia con neurolettici tipici. Inoltre in tre malati era presente iponatremia. Le alterazioni più significative sono state: alterazioni/rallentamento dell'attività di fondo nel 65% dei casi, complessi ripetuti di sharp waves sui lobi temporali nel 28%, sharp waves bilaterali sin-

crone nel 10% ed alterazioni compatibili con lo stato epilettico nel 14%. Naturalmente alcuni pazienti hanno presentato contemporaneamente diverse anomalie elettrogenetiche (Tabella 4).

■ **DATI NEURORADIOLOGICI.** In 9 malati sia la TC encefalo che la risonanza magnetica cerebrale sono risultate normali (30%), in altri 5 (16,5%) è stata eseguita solo una TC risultata anch'essa nella norma ed in ulteriori 3 (10%) è stata effettuata solo la RM anch'essa senza riscontri patologici.

In 8 malati (26,5%) sono stati riscontrati focolai temporali mesiali alla RM nelle sequenze in T2, DWI e FLAIR, 4 dei quali presentavano anche un significativo edema focale e 2 una componente necrotico-emorragica, in uno di loro è stata evidenziata una piccola falda emorragica sub-aracnoidea. In un caso la PET ha confermato una focalità temporale molto sfumata alla RM. Un solo paziente (3,5%) ha presentato focolai multipli di demielinizzazione della sostanza bianca, coevi, e interessanti anche talamo e nuclei della base, suggestivi per una ADEM (Acute Disseminated EncephaloMyelitis), infine in 4 malati (13,5%) si sono riscontrati alterazioni eterogenee non tipiche di vario tipo: in due malati numerosi focolai iperintensi nelle immagini a TR lungo biemisferici, in un ulteriore caso si è individuato un solo modesto focolaio parietale sinistro. In un paziente affetto da già nota neoplasia polmonare è stata rilevato un secondarismo occipitale destro e un deposito emosiderinico nel peduncolo cerebrale sinistro (è stata però esclusa un'encefalite paraneoplastica). In 13 casi (43,5%) della nostra serie quindi gli accertamenti neuroradiologici hanno evidenziato chiare alterazioni patologiche (Tabella 5).

■ **POLMONITE DA COVID-19 E ULTERIORI COMPLICANZE.** Utilizzando il punteggio SOFA[®] per il Sistema Respiratorio si è stabilito che in 18 pazienti (60%) l'infezione polmonare da Covid-19 è stata di grado lieve mentre in 12 è stata invece severa (40%). In 6 casi (20%) vi è stato dis-

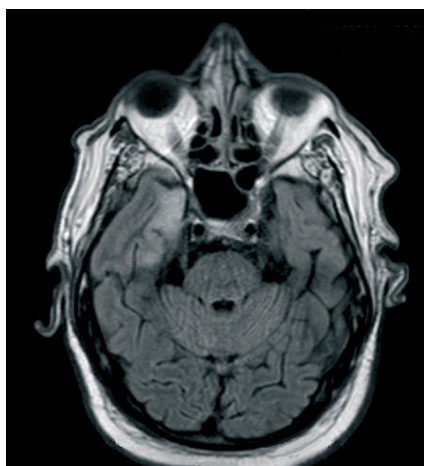


Figura 3. Aumento in FLAIR dell'intensità di segnale a livello temporale mesiale destro.

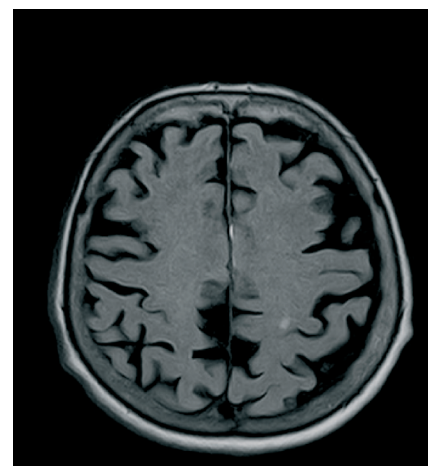


Figura 4. Unico minuto focolaio iperinteso in FLAIR a livello parietale sinistro.

tress respiratorio ed in 3 shock settico (13,3%). Inoltre, 10 pazienti hanno presentato linfocitopenia (33,5%), in 5 la PCR è risultata nella norma (16,5%), in 18 si è riscontrata elevata (60%) ed in 7 molto elevata (23%). I valori del D-dimero, che è stata effettuata in 23 pazienti, è risultata nella norma in 11 malati (48%), elevata in

8 pazienti (35%) e molto elevata in 4 casi (17%). In 11 casi è stata riscontrata una modesta anemia. Inoltre, 5 pazienti (16,5%) hanno presentato ulteriori complicazioni: 2 un'insufficienza renale acuta, in un caso accompagnata da cardiopatia ischemica e nell'altro da una miocardite, in 2 malati si è evidenziata una pericardite

Dati elettroencefalografici

L' EEG è stato eseguito in 29 casi

Rallentamento dell'attività di fondo	in 19 casi
Complessi di sharp waves temporali	in 8 casi
Sharp waves bilaterali sincrone	in 3 casi
Alterazioni da stato epilettico	in 4 casi

In alcuni casi vi è stata più di una alterazione elettrogenetica

Tabella 4.

Dati Neuroradiologici

in 5 pazienti eseguita solo TC encefalo	in tutti e 5 normale
in 3 pazienti eseguita solo RMN	in tutti e 3 normale
in 9 pazienti TC e RMN	normali

nei restanti 13 pazienti i dati della RMN sono significativi

focolai infiammatori temporali mesiali	in 8 casi
focolai di demielinizzazione a tipo ADEM	in 1 caso
focolai infiammatori singoli o multipli a varia sede	in 3 casi
una metastasi cerebrale da K polmonare	in 1 caso

Tabella 5.

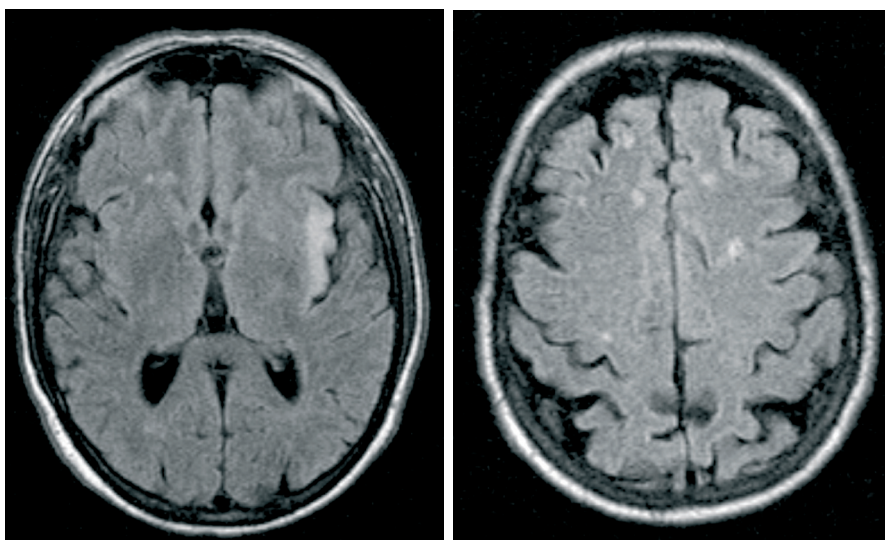


Figura 5. Aumento in FLAIR dell'intensità di segnale a livello temporale laterale sinistro e piccoli focolai iperintesi anche a livello biemisferico.

ed in un altro una Tako-Tsubo. Tutti i 30 casi sono risultati positivi ai vari test per il SARS-CoV-2 contemporaneamente sono risultate negative le ricerche circa la presenza di altre infezioni virali o batteriche. Si sono escluse anche forme paraneoplastiche.

■ **TERAPIA.** Nei casi di stato epilettico è stata utilizzato il diazepam e l'associazione fenitoina e valproato. Per le crisi epilettiche sono state trattate con levetiracetam in 10 casi, col Valproato in 3 casi (in uno di questi associato a levetiracetam), in un malato la lacosamide ed in un paziente epilettico da decenni in terapia con fenobarbital è stato aggiunto il valproato vista la ricomparsa delle crisi. In un paziente con delirium è stata somministrata quetiapina. In 13 casi (43%) si è attuata una terapia antiedemigena, in 11 con desametasone ed in 2 utilizzando anche il mannitolo.

Gli antivirali sono stati utilizzati in 5 malati (17%): in 4 casi l'associazione lopinariv/ritonariv e in un caso quella darunavir/ritonariv. In un paziente è stata attuata terapia con farmaco monoclonale (Tocilizumab). Il trattamento anticoagulante con eparina a basso peso molecolare è stata praticata in 17 malati (56,5%), anche l'idrossiclorochina è stata somministrata a 17 pazienti e l'azatioprina in uno. Infine, la ventilazione meccanica a

pressione positiva (CPAP) è stata praticata a 7 malati (23 %) e la ventilazione meccanica invasiva in Unità di Terapia Intensiva (UTI) in 6 pazienti (20%), a 4 di questi si era prima instaurata terapia con CPAP.

■ **SEQUELE.** I postumi dell'encefalite da Covid-19 sono simili a quelli delle altre encefaliti virali: da modesti disturbi mnemonici fino a un severo decadimento cognitivo, modificazioni della personalità, crisi epilettiche ricorrenti, atassia, segni neurologici focali, soprattutto emiparesi e turbe disfasiche; nella nostra serie si sono pure verificati in un caso opsocloni e in un altro parkinsonismo sintomatico. Nei 30 malati vi è stata nel 39,2% una completa remissione dei sintomi con restitutum ad integrum e quindi dimissione con invio al domicilio. Nel 26,6% dei casi, utilizzando per la valutazione la scala di Rankin modificata (mRS)⁽¹⁰⁾, si sono riscontrati esiti moderati, l'età media di tali pazienti è stata di 64,75 anni ed il 75% era costituito da maschi, di questi malati il 75% è stato ricoverato in reparto di ri-educare neuromotoria ed il restante 25%, data l'età avanzata, è stato inviato in RSA. Il 14,2% della casistica ha invece presentato sequele gravi e anche in questo caso il 75% è stato trasferito in fisiochinesiterapia ed il 25% in RSA. L'età media di questi ul-

timi pazienti con postumi severi è risultata di 63 anni, quindi inferiore alla media generale (66,5) e si trattava sempre per il 75% di soggetti di sesso maschile. Va infine ricordato che il 20% dei nostri 30 pazienti è deceduto.

■ **CONCLUSIONI.** L'encefalite da Covid-19 è certamente sottostimata poiché probabilmente in molti pazienti, giunti nei vari Pronto Soccorso in condizioni gravi, con febbre, coma o comunque marcata compromissione dello stato di coscienza nonché importante alterazione della funzione respiratoria, la sintomatologia è stata tutta ascritta allo stato infettivo polmonare o tutt'al più all'anossia cerebrale conseguente. In non pochi casi, nel drammatico e tumultuoso corso dei primi mesi della pandemia, lo specialista neurologo non è stato consultato. Certo ciò è accaduto in seguito similmente in ogni parte dell'occidente e lo si evince dagli assai pochi casi pubblicati di encefalite da Covid-19.

L'encefalite da Covid-19, come del resto le altre da virus, non ha manifestazioni cliniche, di laboratorio e strumentali univoche, bensì una significativa variabilità da caso a caso. Abbiamo constatato che la compromissione dello stato di coscienza, criterio maggiore per la diagnosi secondo il Consorzio Internazionale per le Encefaliti⁽²⁾, correla più di ogni altro dato con la gravità dell'encefalite, l'abbiamo infatti riscontrata presente in 16 dei 17 casi di pazienti con esiti di media (7 casi) e severa gravità (4 casi) e nei pazienti deceduti (6 casi). Tra i sei fattori secondari per la diagnosi, le alterazioni elettroencefalografiche sono le più presenti (14 su 17 casi), seguite dai reperti liquorali patologici (10 su 17 ma con un caso in cui la rachicentesi non è stata eseguita) e dai segni neurologici focali presenti anch'essi 10 volte su 17. Tra i citati criteri minori uno che sorprendentemente correla meno con il quadro encefalitico è risultato quello delle alterazioni delle immagini neuroradiologiche presenti solamente in 7 su 17 malati, superati in senso minore unicamente dalla presenza di crisi epilettiche, che sono state riscontrate in 6 su 17 casi.

La variabilità della presentazione delle encefaliti è a nostro avviso semplificata dai reperti della TC (in un solo caso eseguita senza poi effettuare anche una RM) e della RM, quest'ultima di gran lunga più specifica. In primis per la loro normalità ben nel 56,5% della serie, poi per la eterogeneità delle alterazioni delle neuroimmagini. In 8 casi infatti si sono palesate come encefalite temporale mesiale, confermando che tale quadro, una volta considerato quasi patognomonico dell'encefalite da Herpes Simplex, può essere presente in diverse altre infezioni sia virali (Varicella Zoster virus, citomegalovirus, virus dell'influenza, enterovirus, West Nile virus, adenovirus) che batteriche (TBC, Mycoplasma pneumoniae, sifilide)^(11,12).

In un caso le alterazioni erano tipiche per una ADEM ed in altri 4 erano presenti immagini eterogenee di interessamento focale extratemporale con o senza alterazioni necrotico-emorragiche. Ciò può fare pensare a differenti o sovrapposte cause fisiopatologiche. Da segnalare che in un paziente con dubbio interessamento temporale mesiale alla RM è stata eseguita una PET, forse l'unico caso presente in letteratura, che non solo ha confermato il focolaio temporale, ma ne ha evidenziati altri in differenti sedi. Pur essendo propugnato da alcuni⁽⁸⁾ un maggior utilizzo della PET nelle infezioni da Covid-19, essa rimane però poco disponibile e costosa. Il dato comunque rimarca che anche la RM ha limiti diagnostici, perlomeno quella a 1,5 Tesla. È probabilmente dovuta a questi limiti la minore rilevanza delle neuroimmagini come criterio diagnostico. Importanti fattori nelle encefaliti da Covid-19, che non abbiamo incluso come criteri diagnostici, ma che certamente hanno avuto un ruolo rilevante nel determinismo delle sequele, sono stati la gravità dell'infezione polmonare, presente in 10 pazienti su 17 e l'ossigenazione meccanica invasiva (10 su 17). Sulla base delle nostre osservazioni e sui dati clinici, di laboratorio e strumentali raccolti, il nostro gruppo è portato a non ritenere

che l'encefalite da Covid-19 sia da ascrivere all'invasione diretta del SNC da parte del virus, sia per la banale constatazione che se si fosse trattato di una penetrazione virale, per esempio attraverso le vie olfattorie, i malati avrebbero dovuto essere di gran lunga più numerosi a fronte delle migliaia di casi che si sono verificati con anosmia, poi, e questo è un dato oggettivo, nessun nostro paziente ha presentato positività della ricerca di SARS-Cov-2 RNA su liquor ed anche, se pure con scarso valore di prova, non vi è stata nessuna efficacia della terapia antivirale sia pure non specifica, nei pochi casi in cui è stata effettuata. Riteniamo, invece, che una risposta infiammatoria diretta o indiretta dovuta alla cosiddetta "tempesta delle citochine" ed in primo luogo all'alta concentrazione ematica dell'ACE2, sia maggiormente proponibile come causa così come una disregolazione del sistema immunitario, soprattutto nei casi di encefalite limbica e di ADEM.

Le condizioni drammatiche che si sono venute a verificare nella pandemia non hanno permesso di richiedere l'autopsia in nessuno dei 6 casi deceduti e neppure si è pensato di procedere ad effettuare una biopsia (ci è noto un solo caso riportato in letteratura)⁽¹³⁾, ma anche nei rari casi in cui l'accertamento neuropatologico è stato effettuato non si è potuto stabilire se vi sia stata o meno un'invasione diretta del virus⁽¹⁴⁾. Inoltre, vogliamo sottolineare, come con più rilevanza abbiamo osservato nei 38 casi di Sindrome di Guillain Barré da Covid-19, la maggiore fragilità del sesso maschile nelle complicanze encefalitiche. Se è vero che complessivamente gli uomini sono stati colpiti con solo modesta maggiore frequenza considerando la totalità dei casi (56,6% dei casi contro il 43,4%) è invece indubitabile che nelle forme di media e severa gravità dell'encefalite e nei pazienti deceduti, gli uomini sono stati colpiti nel 75% dei casi. Dobbiamo anche rimarcare che, nella maggior parte delle pubblicazioni presenti in letteratura per tutte le com-

plicanze neurologiche da Covid-19 e ancor più per le rare encefaliti^(12,15-19) i dati non sono quasi mai disaggregati per sesso e genere. Questo ignorare le citate differenze, se semplifica i lavori, impedisce un diverso e più adeguato comportamento profilattico e terapeutico per il sesso maschile ed è auspicabile quindi che si abbia in futuro più attenzione per tale problematica. Certamente tra le cause della predominanza maschile nei casi gravi bisogna considerare il ruolo degli ormoni sessuali, visto che gli estrogeni promuovono risposte immunitarie innate e adattative che conducono ad una più rapida eliminazione degli agenti patogeni, mentre il testosterone ha effetti ampiamente soppressori sulla funzione immunitaria, inoltre i geni immunomodulatori sono differenzialmente rappresentati nei cromosomi sessuali X e Y⁽²⁰⁾.

Circa le considerazioni sulla terapia, ribadita la non efficacia dei farmaci antivirali non specifici utilizzati ed evidenziata una moderata efficacia della terapia steroidea, noi riteniamo che sia da auspicare un trattamento profilattico con farmaci anticonvulsivi in tutti i pazienti con un grado di encefalite di media e severa gravità, senza attendere un primo evento critico, sia per prevenire crisi epilettiche, sia soprattutto per impedire la possibile instaurazione di uno stato epilettico che non raramente conduce ad esito infausto (4 casi nella nostra serie di cui uno deceduto). Questo nostro suggerimento nasce dalla constatazione della forte presenza di alterazioni elettroencefalografiche anche specifiche e dal non infrequente manifestarsi di crisi epilettiche. Il Levetiracetam, il valproato e la lacosamide si sono dimostrati efficaci nel contenere le crisi. Dato che, purtroppo, la pandemia continua drammaticamente a diffondersi in tutti i continenti, ci auguriamo che il nostro lavoro possa contribuire a fare conoscere maggiormente le complicanze encefalitiche da Covid-19 e a migliorarne il trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- Colombo A, Martinelli Boneschi F, Beretta S et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and COVID-19: A series of 6 cases from Lombardy, Italy. *eNeurologicalSci* 2020; 22: 100306.
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC et al.; Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (3): 303-327.
- Jin JM, Bai P, He W et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020; 8: 152.
- Istituto Nazionale di Statistica ed Istituto Superiore Sanità, 4 maggio 2020: Impatto dell'epidemia Covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente. Primo trimestre 2020. Disponibile su: https://www.istat.it/it/files/2020/05/Rapporto_Istat_ISS.pdf [visionato il 15 aprile 2021].
- Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018; 83 (1): 166-177.
- George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. *PLoS One* 2014; 9 (9): e104169.
- Granerod J, Cousens S, Davies NW et

- al. New estimates of incidence of encephalitis in England. *Emerg Infect Dis* 2013; 19 (9):1455-1462.
- Fontana IC, Bongarzone S, Gee A et al. PET Imaging as a tool for assessing COVID-19 brain changes. *Trends Neurosci* 2020; 43 (12): 935-938.
- Lambden S, Laterre PF, Levy MM et al. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* 2019; 23 (1): 374.
- Ganesh A, Luengo-Fernandez R, Pendlebury ST et al.; Oxford Vascular Study. Weights for ordinal analyses of the modified Rankin Scale in stroke trials: a population-based cohort study. *EclinicalMedicine* 2020; 23: 100415.
- Chow FC, Glaser CA, Sheriff H et al. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis* 2015; 60 (9): 1377-1383.
- Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ et al. Neurological manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): a review. *Front Neurol* 2020; 11: 518.
- Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol* 2021; Jan 13: 1-19.
- Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S et al. Neuropathological features

- of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (10): 989-992.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 194: 105921.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19 (9): 767-783.
- Román GC, Spencer PS, Reis J et al.; WFN Environmental Neurology Specialty Group. The neurology of COVID-19 revisited: a Proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci* 2020; 414: 116884.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020; 323 (20): 2052-2059.
- Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77 (6): 683-690.
- Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (7): 442-447.



“BOLLETTINO SNO”

- Notiziario Ufficiale della SNO -

Periodico riservato ai soci.

Distribuito agli iscritti alla SNO in regola con la quota sociale.

Invia segnalazioni, articoli, suggerimenti alla Redazione: redazione@bollettinosno.it

www.bollettinosno.it

Autorizzazione del Tribunale di Trento del 31.05.82 - Iscrizione Registro della Stampa n. 379 e Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n. 3810 - Bimestrale.

Editore: new MAGAZINE s.r.l., via dei Mille 69, 38122 Trento.

Direzione, Redazione, Pubblicità: new MAGAZINE edizioni, viale Rovereto 51, 38122 Trento. www.newmagazine.it

Stampa: Nuove Arti Grafiche, via dell'Orà del Garda 25, ZI settore A, 38121 Gardolo (TN). Numero singolo: 1,00 euro.

Direttore Responsabile: Angelo Gaccione

Responsabile Redazione: Angela Verlicchi

Redazione: redazione@bollettinosno.it

Il materiale ricevuto anche se non pubblicato non verrà restituito. Il contenuto degli articoli pubblicati non respicchia necessariamente la posizione dell'Editore. Gli Autori scrivono e sviluppano liberamente le loro opinioni, delle quali assumono ogni responsabilità legale e morale. Utilizzazione libera dei testi, citando la fonte.