

Manifestazioni neurologiche durante infezione da n-CoV-19 (NEURO-COVID)

Co-PI: Carlo Ferrarese, Alberto Priori e Vincenzo Silani

Centri Promotori: IRCCS ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Università degli Studi di Milano, sotto l'egida della Società Italiana di Neurologia (SIN)

Sperimentatori: Elio Agostoni, Carlo Ferrarese, Salvatore Monaco, Alessandro Padovani, Alberto Priori, Vincenzo Silani e Giocchino Tedeschi

Questo documento contiene informazioni riservate appartenenti all'Università di Milano-Bicocca, all'Università degli studi di Milano, all'IRCCS Istituto Auxologico Italiano i cui rappresentanti agiscono in nome e per conto della Società Italiana di Neurologia. Ad eccezione di quanto diversamente concordato per iscritto, accettando o rivedendo questi materiali, l'utente accetta di conservare tali informazioni in modo confidenziale e di non rivellarle ad altri (salvo laddove richiesto dalla legge applicabile), né di usarli per scopi non autorizzati. In caso di effettiva o presunta violazione di tale obbligo, l'Università di Milano-Bicocca, l'Università degli studi di Milano, l'IRCCS Istituto Auxologico Italiano e la Società Italiana di Neurologia devono essere tempestivamente informate.

Promotori	<p>IRCCS Istituto Auxologico Italiano – Università degli Studi di Milano Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti Piazzale Brescia, 20 – 20149 Milano Tel. 02.61911.1 Fax 02.61911.2901 Email: seg.sci@auxologico.it</p> <p>Università degli Studi Milano-Bicocca, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Indirizzo: Via Cadore 48, 20900 Monza (MB) Tel: 02 64488155 Email: bicro@unimib.it</p> <p>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Milano, Milano Indirizzo: via di Rudini 8 – 20142 Milano Tel. 0250323292 Email: stefano.centalli@unimi.it</p> <p>Sotto l’egida della Società Italiana di Neurologia (SIN) Segreteria SIN Studio SienaCongress, Via del Rastrello, 7 53100 Siena Tel. 0577 286003 Email: barbara.frati@neuro.it</p>
Responsabili del protocollo	<p>Nome: Prof. Carlo Ferrarese Indirizzo: Via Cadore 48, 20900 Monza (MB) Tel: 3471514139 Email: carlo.ferrarese@unimib.it</p> <p>Nome: Prof. Alberto Priori Indirizzo: Via di Rudini 8 Tel: 3807113270 Email: alberto.priori@unimi.it</p> <p>Nome: Prof. Vincenzo Silani Indirizzo: Piazzale Brescia, 20 – 20149 Milano Tel: 3355279686 Email: vincenzo.silani@unimi.it</p>
Unità di coordinamento dello studio	<p>Carlo Ferrarese^{1,2}, Alberto Priori³, Vincenzo Silani^{4,5}, Gioacchino Tedeschi⁶, Maria Grazia Valsecchi⁷</p> <p>1 Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Milan Center for Neuroscience (NeuroMi), Università degli Studi di Milano-Bicocca 2 Ospedale San Gerardo, ASST-Monza 3 Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Milano, Milano 4 IRCCS Istituto Auxologico Italiano 5 Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi Milano, Milano</p>

	<p>6 Presidente Società Italiana di Neurologia, Via del Rastrello, 1, Siena</p> <p>7 Centro Interdipartimentale BICOCCA BIOINFORMATICS BIOSTATISTICS AND BIOIMAGING CENTRE - B4, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza</p>
Autori protocollo	<ul style="list-style-type: none"> - Elio Agostoni, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano - Carlo Ferrarese, Ospedale San Gerardo, ASST-Monza, Monza - Salvatore Monaco, Ospedale Policlinico GB Rossi, Verona - Alessandro Padovani, Università degli Studi di Brescia, Brescia - Alberto Priori, Università degli Studi di Milano, Milano - Vincenzo Silani, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano - Gioacchino Tedeschi, AOU Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli
Centro coordinatore	<p>UO Neurologia-Stroke Unit IRCCS Istituto Auxologico Italiano – Università degli Studi di Milano</p> <p>Nome del responsabile: Vincenzo Silani Indirizzo: Piazzale Brescia 20 – 20149 Milano Telefono: 3355279686 Fax: 02-619112038 Email: vincenzo@silani.com</p>
Statistico dello studio	<p>Nome: Prof.ssa Stefania Galimberti Centro Bicocca per la Bioinformatica, la Biostatistica e il Bioimaging (B4) Indirizzo: Via R. Follereau 3, 20854, Vedano al Lambro (MB) Tel:02-64488164 Email: stefania.galimberti@unimib.it</p>
Responsabile della gestione dati dello studio	<p>Nome: Dott.ssa Emanuela Rossi Centro Bicocca per la Bioinformatica, la Biostatistica e il Bioimaging (B4) Indirizzo: Via R. Follereau, 3, 20854, Vedano al Lambro (MB) Tel:02-64488161 Email: emanuela.rossi@unimib.it</p>
Webmaster dello studio	<p>Nome: Dott. Davide Gaudesi BiCRO - Bicocca Clinical Research Office</p> <p>Indirizzo: Via R. Follereau, 3, 20854, Vedano al Lambro (MB) Tel: 02-64488344 Email: davide.gaudesi@unimib.it</p>

Abstract

L'interessamento neurologico del paziente COVID-19 è stato riferito in letteratura, ma risulta ampiamente sottostimato, con conseguenze rilevanti non solo gestionali nella fase acuta, ma anche possibilmente nella definizione della condotta terapeutica più opportuna e sul recupero nel lungo termine. Viene proposta pertanto una raccolta dati volta a definire l'interessamento neurologico nei pazienti affetti da COVID-19 nell'ambito di uno studio nazionale promosso dalla Società Italiana di Neurologia (SIN).

Introduzione

La neuroinvasione di agenti virali avviene solitamente per via ematogena o per trasporto assonale retrogrado attraverso nervi cranici, quali il nervo olfattorio (Dubé et al. J Virol, 2018), il trigemino, il glossofaringeo e il vago, o altri nervi periferici. La pandemia di recente insorgenza causata da COVID-19 ha riaccessato l'attenzione sulla possibile neurovirulenza del virus ed il possibile interessamento del Sistema Nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP).

Complicanze psichiatriche e neurologiche sono state riportate durante l'epidemia di SARS nel 2003 (Cheng SKW et al., 2004) come casi isolati di encefalomielite fatale da Coronavirus OC43 a fronte di scarso interessamento polmonare (Morfopoulou et al., 2016) e crisi generalizzate in paziente con infezione e positività liquorale per SARS-CoV (Lau et al., 2004). Nel caso dell'infezione da SARS-CoV, un topo transgenico (Tg) per l'espressione del ACE2 umano ha dimostrato che il virus entra nell'encefalo principalmente via bulbo olfattorio (Netland et al., 2008). L'invasione encefalica risulta uniformemente letale con ulteriore dimostrazione che l'inoculazione cerebrale con basse dosi virali può risultare letale anche senza interessamento polmonare. La morte dell'animale è ragionevolmente legata alla disfunzione/morte neuronale nei centri cardiorespiratori midollari e il quadro istopatologico caratterizzato da un minimo infiltrato cellulare nell'encefalo supportando l'ipotesi di una disseminazione virale transinaptica. L'assenza di ACE2 previene la grave encefalopatia nel Tg ed il meccanismo invocato di perdita neuronale potrebbe essere quello di uno "stormo" di citochine (IL-6). Vi sono alcuni dati recenti che suggeriscono che il virus COVID-19 raggiunga il sistema nervoso centrale (Baig et al.2020).

Sintomi neurologici nei pazienti con infezione da COVID-19 rientrano in tre categorie:

- a) espressioni neurologiche dei sintomi della malattia di base (cefalea, vertigini, disturbi dello stato di coscienza, atassia, manifestazioni epilettiche e stroke)
- b) sintomi di origine neuro-periferica (ipo-ageusia, iposmia, neuralgia);
- c) sintomi da danno muscolare scheletrico, spesso associate a danno epatico e renale

I primi dati relativi all'infezione da COVID-19 sono a favore di un interessamento neurologico in una percentuale variabile dei casi con particolare espressione nei pazienti più gravi (Mao L. et al., 2020). Secondo alcuni autori, il coinvolgimento del sistema nervoso potrebbe in parte essere responsabile della compromissione respiratoria (Yan-Chao Li, 2020).

Se ne deduce che l'interessamento del SNC/SNP e muscolare è presente in un certo numero dei pazienti COVID-19 ed una attenta interpretazione dei medesimi è auspicabile. In particolare, l'iposmia riportata suggerisce come evidenziato per SARS-CoV una via di infezione nasale con un possibile accesso diretto al SNC. Questa via potrebbe essere alternativa alla via respiratoria e a quella intestinale e teoricamente potrebbe manifestarsi, come in alcuni casi di SARS-CoV, con sintomatologia prevalentemente neurologica. Un aspetto non trascurabile riguarda la gestione dei malati neurologici affetti da COVID-19. I Neurologi sono generalmente preparati alla gestione dei pazienti affetti da malattie infettive, soprattutto nei pazienti con patologie autoimmuni (ad esempio Sclerosi Multipla, Miastenia Gravis, CIDP, Mieliti Trasverse) che

rappresentano una categoria ad elevato rischio così come i pazienti con Ictus Cerebrale. I pazienti con Ictus Cerebrale infetti da SARS-CoV-2 hanno mostrato una prognosi sfavorevole. Nei pazienti con Stroke è infatti noto che uno stato infettivo, oltre ad un aumentato rischio di recidiva, induce un maggior rischio di trasformazione emorragica. Infine, poiché circa il 10% dei pazienti ospedalizzati necessita di assistenza in reparti di terapia intensiva, il monitoraggio neurologico deve essere volto anche a verificare l'insorgenza di problematiche neuro-periferiche a tipo "critical illness neuro-myopathy", ma anche quella di eventuali complicanze a distanza, post infettive come la sindrome di Guillain-Barré. Ulteriore ruolo del Neurologo è quello di collaborare con gli infettivologi nell'eventuale scelta delle terapie, in base alle importanti interazioni farmacologiche, quali ad esempio quelle tra antivirali ed antiepilettici o anticoagulanti orali.

Metodi

Obiettivo generale

Studio della associazione tra infezione virale COVID-19 ed interessamento neurologico

Obiettivi

Raccogliere informazioni sui pazienti che sono o sono stati affetti da COVID-19 relativamente a:

- 1) specifica sintomatologia clinica neurologica manifestata;
- 2) esami eventualmente eseguiti per evidenziare un interessamento del sistema nervoso;
- 3) decorso clinico e outcome allo scopo di valutare possibili implicanze sul sistema nervoso.

In sintesi lo studio ha finalità ricognitive circa le possibili manifestazioni e complicazioni neurologiche da COVID-19.

Disegno

Si propone di implementare uno studio osservazionale multicentrico nazionale con raccolta dati retrospettiva e prospettica sui pazienti con diagnosi di COVID-19 in merito all'interessamento neurologico, sotto l'egida della Società Italiana di Neurologia (SIN).

Tutti i pazienti, afferenti ai centri partecipanti o segnalati ai centri dai Medici di Medicina Generale tra il 1 Marzo 2020 e il 31 Agosto 2020, che presteranno il proprio consenso allo studio, saranno reclutati. Qualora il consenso non fosse ottenibile, per la difficoltà ad ottenere sistematicamente un consenso informato scritto e dato il grande interesse pubblico del progetto, la ricerca sarà condotta nel contesto delle autorizzazioni garantite dall'Articolo 89 del GDPR Regolamento UE 2016/679, che garantisce il trattamento a fini di pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici dei dati sanitari. Tali garanzie assicurano che siano state predisposte misure tecniche e organizzative, in particolare al fine di garantire il rispetto del principio della pseudonimizzazione dei dati. I dati verranno raccolti in maniera pseudo-anonima attraverso CRF elettronica e analizzati dal coordinatore scientifico del progetto.

Durata dello studio

Lo studio prevede sei mesi di arruolamento (dal 1 marzo 2020 al 31 agosto 2020) e un follow-up minimo di 6 mesi per tutti i pazienti (28 febbraio 2021).

Criteri di inclusione:

- Positività al test (tamponi) per COVID-19 e/o quadro sierologico compatibile e/o TC torace positiva per polmonite interstiziale compatibile con infezione da questo virus, indipendentemente dalla gravità dell'infezione e dalla necessità o meno di ospedalizzazione e sintomi e/o segni neurologici
- Quadro clinico compatibile con COVID-19 (febbre > 37.5, sintomi delle vie aeree superiori) e sintomi e/o segni neurologici in pazienti a domicilio (segnalato dal Medico di Medicina Generale)
- Età uguale o superiore a 18 anni

Criteri di esclusione:

- Esplicito diniego alla partecipazione allo studio

Variabili raccolte

Il dettaglio delle variabili raccolte viene fornito in allegato (Allegato 1, NEURO-COVID_pCRF_v1.0_01-04-2020).

Raccolta dati

Il progetto verrà proposto come attività di ricerca collaborativa nel contesto della Società Italiana di Neurologia (SIN) utilizzando una piattaforma REDCap cloud del centro BICRO (Bicocca Clinical Research Office) dell'Università di Milano-Bicocca in collaborazione con gli altri enti promotori.

Lo studio verrà condotto nel rispetto dei dettami della dichiarazione di Helsinki e in accordo con le norme di una buona pratica clinica (D.M. Sanità del 15/07/1997 e s.m.i.) nonché con le disposizioni normative applicabili. Il centro manterrà le cartelle cliniche e i dati di ricerca di questo studio in maniera appropriata, in conformità con la sezione 4.9 delle ICH-GCP E6, con le disposizioni degli enti regolatori e dell'istituzione di appartenenza per garantire la protezione della confidenzialità dei pazienti. In quanto partecipante ad uno studio clinico, il centro permetterà al personale autorizzato dai promotori e alle agenzie regolatorie di esaminare (e quando permesso dalla legge, di copiare) le cartelle cliniche allo scopo di controllare la qualità dei dati, per audit e per valutazioni della sicurezza e dello stato di avanzamento dello studio.

Documenti sorgente sono tutte le informazioni, record originali dei riscontri clinici, osservazioni, o altre attività di uno studio clinico necessarie alla ricostruzione e valutazione dello studio stesso. Esempi di questi documenti originali e record includono, ma non sono limitati a, cartelle cliniche, grafici clinici, quaderni di laboratorio, memoranda, diari dei pazienti o liste di valutazione.

La raccolta dei dati è responsabilità del personale dei centri clinici coinvolti nello studio, sotto la supervisione del responsabile dell'Unità Operativa (UO) del centro. I pazienti saranno reclutati direttamente dalle UO dei centri partecipanti oppure presso reparti clinici della stessa struttura ospedaliera che ricoverano pazienti COVID-19, nonché con la collaborazione dei Medici di Medicina Generale (MMG). In questo ultimo caso, i MMG segnaleranno ai responsabili delle UO eventi neurologici verificatisi su soggetti COVID-19 positivi o con una diagnosi ad essa riconducibile seguiti presso il domicilio che verranno contattati direttamente dalle UO ed i dati da raccogliere saranno acquisiti telefonicamente. La scheda di raccolta dati (CRF) è lo strumento principale per la raccolta dei dati dello studio. Il ricercatore dovrebbe garantire l'accuratezza, la completezza, la leggibilità e la tempestività dei dati riportati nella CRF e allo stesso modo degli altri dati riportati. I dati riportati nella CRF, che derivano da documenti sorgente, devono essere identici a quelli originali e dove così non fosse, la discrepanza dovrà essere spiegata. Tutti i dati richiesti dalla CRF dovranno essere registrati. Ogni dato mancante dovrà essere spiegato. Ogni cambiamento o correzione ad una CRF cartacea dovrà essere datata, riportate accanto le iniziali del compilatore, spiegata (se necessario) e non dovrà oscurare il dato originale. Il ricercatore dovrebbe tenere traccia dei cambiamenti e delle correzioni fatte alle CRF.

Il ricercatore/ istituzione dovrebbe mantenere i documenti dello studio come specificato in Documenti essenziali per la conduzione di uno studio clinico (ICH-GCP E6, sezione 8) e come richiesto dagli enti regolatori e/o dalle linee guida. Il ricercatore/ istituzione dovrebbe prendere misure per prevenire la distruzione accidentali o prematura della documentazione.

I documenti essenziali (scritti e elettronici) dovrebbero essere conservati per un periodo di tempo non inferiore a due (2) anni dal completamento dello studio, a meno che il Promotore fornisca un documento scritto che permetta di disporre e/o conservare i dati per un periodo di tempo aggiuntivo se permesso dalla legge, dagli enti regolatori e/o dalle linee guida.

La raccolta dati avverrà su CRF elettroniche interamente anonimizzate, ovvero per ogni soggetto verrà generato un codice alfa numerico (codice del soggetto). Per tenere traccia dell'associazione tra cartella clinica e codice del soggetto, ogni centro compilerà un registro dove verranno riportati: codice del soggetto, nome e cognome, data di nascita e data dello screening. Tale registro dovrà essere conservato in un luogo ad accesso limitato e chiuso a chiave; questo registro non verrà mai condiviso con il Promotore, né tanto meno con l'amministratore del database e nemmeno con lo statistico dello studio. Ogni centro sarà responsabile dell'anonimizzazione dei propri dati e inserimento su CRF.

[Trattamento dei Dati Personali del Paziente](#)

I dati personali oggetto dello studio dovranno essere trattati nel rispetto del Regolamento Europeo sulla Protezione dei Dati Personali (GDPR), del D.Lgs. 196/2003 e successive modifiche e integrazioni, e di ogni altra legge italiana applicabile alla protezione dei dati personali (da cui in poi definito come "legge per la protezione dei dati applicabile").

Relativamente ai dati personali resi disponibili ai Promotori in forma pseudonimizzata, i Centri e i Promotori sono considerati responsabili, ciascuno per la propria area di competenza, e entrambi agiranno in rispetto della legge per la protezione dei dati applicabile.

Inoltre, i Centri e i Promotori coopereranno per prendere le misure necessarie al fine di rispettare la legge per la protezione dei dati applicabile, e dovranno altresì implementare misure tecniche e organizzative appropriate per garantire i requisiti di conformità al GDPR.

I centri sono responsabili di fornire ai propri Principal Investigators e al Personale di ricerca tutte le informazioni necessarie relative alle modalità attraverso le quali il Promotore eventualmente raccoglierà e gestirà i loro dati personali prima che tali informazioni vengano fornite.

I Promotori assicurano la correttezza del trattamento dei dati personali come previsto dal GDPR. Se l'utente dovesse venire a conoscenza di un data breach di dati personali, l'utente stesso dovrà tempestivamente notificare agli altri utenti tale evento, e comunque entro e non oltre le 24 ore dall'avvenuta conoscenza dell'evento. In tal caso, l'utente dovrà cooperare pienamente con gli altri utenti per rimediare al data breach, adempiendo alla notifica obbligatoria nei tempi prestabiliti e gestendo l'eventuale danno causato.

Il data breach di dati personali è definito dagli art. 33 e 34 del GDPR.

I ruoli e le responsabilità connesse al progetto verranno esplicitate in un atto ulteriore e separato tra i Promotori e i Centri.

Consenso informato

Data la difficoltà ad ottenere sistematicamente un consenso informato e data la rilevanza per la sanità pubblica del progetto, la ricerca sarà condotta nel contesto delle autorizzazioni garantite dall'Articolo 89 del GDPR Regolamento UE 2016/679, che garantisce il trattamento a fini di pubblico interesse, di ricerca scientifica o storica o a fini statistici dei dati sanitari. Tali garanzie assicurano che siano state predisposte misure tecniche e organizzative, in particolare al fine di garantire il rispetto del principio dell'anonimizzazione dei dati. I dati verranno raccolti in maniera anonima su server criptato e analizzati dal coordinatore scientifico del progetto.

Lo sperimentatore, qualora possibile, provvederà ad informare adeguatamente il paziente sugli obiettivi della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, nonché sul diritto di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento.

Calcolo della dimensione campionaria

Data la natura dello studio non è stato realizzato alcun calcolo formale della numerosità campionaria, né predefinita una dimensione del campione.

Analisi Statistica

Nell'analisi descrittiva dei dati dello studio saranno utilizzate opportune misure di tendenza centrale e di dispersione per le variabili quantitative, mentre frequenze assolute e relative verranno usate per le variabili qualitative.

Le stime delle varie quantità di interesse (e.g. l'incidenza delle patologie neurologiche acute e croniche) verranno riportate con i rispettivi intervalli di confidenza al 95%. Opportuni modelli multivariati verranno utilizzati per studiare le eventuali associazioni tra compromissione respiratoria e quadro neurologico e/o neuropsicologico, aggiustando rispetto a vari confondenti (e.g. età e genere).

Tutte le specifiche analisi che verranno effettuate per eventuali pubblicazioni saranno adeguatamente descritte nei metodi.

Considerazioni etiche

Non si ravvedono particolari problematiche etiche nello studio in oggetto

Copertura assicurativa:

Non prevista.

Costi aggiuntivi:

Nessuno.

Il Promotore dichiara che:

- Lo studio non ha fini di lucro ed è finalizzato al miglioramento della pratica clinica e come tale è da considerarsi come parte integrante dell'assistenza sanitaria (D.M: 17 dicembre 2004).
- La proprietà dei dati relativi allo studio, alla sua esecuzione e ai suoi risultati appartengono alla struttura che funge da promotore e i risultati dello studio saranno pubblicati per decisione autonoma dello stesso.

Bibliografia:

Baig et al., Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms, ACS Chem Neurosci 2020. DOI: [10.1021/acscchemneuro.0c00122](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122)

Dubé M et al., Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. J Virol, 92(1/).e00404-18, 2018

Cheng SK et al., Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. Br J Psychiatry, 184, 359-60, 2004

Lau et al., Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. Emerg Infect Dis 10, 342-4, 2004

Li et al., The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. Med Vir 2020. doi: 10.1002/jmv.25728

Mao et al., Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. The Lancet Neurology, in press, 2020

Morfopoulou et al., Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. NEJM 375, 497-8, 2016

Netland et al., severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. J Virol 82, 7264-75, 2008