

Acronimo/Titolo Progetto	Manifestazioni neurologiche durante infezione da n-CoV-19 (NEURO-COVID)
Tipo di Studio/Fase dello Studio	Studio osservazionale multicentrico nazionale retrospettivo-prospettico
Autori	Elio Agostoni, Carlo Ferrarese, Salvatore Monaco, Alessandro Padovani, Alberto Priori, Vincenzo Silani e Giocchino Tedeschi, sotto egida della Società Italiana di Neurologia (SIN)
Co-PI	Carlo Ferrarese*
Mail	carlo.ferrarese@unimib.it
Cellulare	347 1514139
Co-PI	Alberto Priori*
Mail	Alberto.priori@unimi.it
Cellulare	380 7113270
Co-PI	Vincenzo Silani*
Mail	vincenzo@silani.com
Cellulare	335 5279686
Promotori	IRCCS ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO, Università degli Studi di Milano, Università degli Studi di Milano-Bicocca, sotto l'egida della Società Italiana di Neurologia (SIN)
Centro coordinatore	IRCCS ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO
Descrizione del progetto	<p>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 Am et al.2020).</p> <p>Sintomi neurologici nei pazienti con infezione da COVID-19 rientrano in tre categorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>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).</p> <p>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</p>

	<p>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 COVID19. 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 infettiva a tipo 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 anti-virali ed antiepilettici o anticoagulanti orali.</p> <p>Obiettivi: Raccolta di informazioni relative ad un interessamento neurologico in corso di infezione da COVID-19. 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.</p> <p>Metodi: Verrà implementata una eCRF in cui raccogliere informazioni sui pazienti con diagnosi di COVID-19 per meglio definire l'interessamento neurologico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • I dati clinici saranno raccolti dai documenti clinici e dalle cartelle informatiche dei pazienti affetti da COVID-19 • Essendo un registro non viene predefinita una dimensione del campione né un piano statistico. • Le variabili da raccogliere sono specificate nell' Allegato 1 (check list)
Modalità raccolta dati	Si utilizzerà la piattaforma REDCAP gestita dalla Università di Milano-Bicocca (BICRO - Bicocca Clinical Research Office del Dipartimento di Medicina e Chirurgia) in collaborazione con i Centri Promotori.
Centri coinvolti	Il progetto verrà condotto nelle neurologie italiane sotto egida della Società Italiana di Neurologia (SIN), queste provvederanno a disseminarla negli IRCCS ed Ospedali di riferimento. Tramite i neurologi saranno contattati anche i Medici di medicina Generale che seguono i pazienti domiciliari.
Consenso informato	Qualora il consenso non fosse ottenibile, per la difficoltà ad ottenere sistematicamente un consenso informato 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. Lo sperimentatore provvederà quando le condizioni cliniche lo rendano possibile ad informare adeguatamente il paziente sugli obiettivi della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, nonché sul diritto di ritirarsi in qualsiasi momento.

	<p>Saranno assicurate garanzie, con misure tecniche e organizzative, in particolare al fine di garantire il rispetto del principio della anonimizzazione dei dati.</p> <p>I dati verranno raccolti in maniera anonima attraverso CRF online su server criptato e analizzati dal coordinatore scientifico del progetto congiuntamente al co-PI e tutti gli Autori.</p>
Piano di analisi della dimensione campionaria	<p>Data la natura dello studio non è stato realizzato alcun calcolo formale della numerosità campionaria, né predefinita una dimensione del campione.</p> <p>L'unità di Biostatistica del Centro Bicocca per la Bioinformatica, la Biostatistica e il Bioimaging si occuperà dell'analisi statistica. Verrà condotta una analisi descrittiva sulle variabili raccolte utilizzando opportune misure di posizione e variabilità per le variabili quantitative e frequenze assolute e relative per variabili qualitative. Le stime delle quantità di interesse verranno accompagnate dal corrispondente intervallo di confidenza al 95% e verranno costruiti opportuni modelli multivariati per esplorare le associazioni di interesse aggiustando per potenziali confondenti.</p>
Considerazioni etiche	Non si ravvedono particolari problematiche etiche nello studio in oggetto
Copertura Assicurativa	Non prevista
Costi aggiuntivi	Nessuno

* Delegati dal Presidente della Società Italiana di Neurologia