Long COVID nei soggetti anziani. Webinar della Federazione Alzheimer Italia

Nell'ambito delle attività promosse dalla Federazione Alzheimer Italia pubblichiamo un contributo sul tema del Long COVID nei soggetti anziani, trattato dalla Federazione in un webinar del novembre scorso.

Di Mario Possenti *(segretario generale Federazione Alzheimer Italia)*, Francesca Arosio *(psicologo e psicoterapeuta Federazione Alzheimer Italia)*, Emanuele Poloni *(neurologo e dirigente clinico, ASP Golgi-Redaelli - Abbiategrasso, Fondazione Golgi Cenci - Abbiategrasso)*

La Federazione Alzheimer Italia ha organizzato, nel 2021, due webinar gratuiti, formativi e informativi, rivolti ai familiari e a tutti coloro che si prendono cura e assistono una persona con demenza. Due ricchi webinar, disponibili sul canale youtube della Federazione, che hanno permesso alle quasi 500 persone iscritte di approfondire alcune tematiche molto attuali: quali sono le criticità dei nuovi farmaci disponibili? Quali le conseguenze neurologiche e psicosociali che il Covid ha causato alle persone con demenza?

Questo contributo espone la sintesi della relazione presentata a questi webinar tenute da Emanuele Poloni.

Implicazioni neurologiche e psicosociali della pandemia. Genesi del Long COVID nei soggetti anziani

Cosa accade alle persone anziane e alle persone con demenza quando contraggono il virus del COVID-19? Il dr. Poloni riporta che molti di coloro che hanno sviluppato la forma più grave di COVID-19 avevano, spesso fin dall'inizio dell'infezione, un'encefalopatia la cui espressione clinica principale era la modificazione acuta del comportamento con manifestazioni quali stanchezza, malessere generale, astenia e mancanza di energia sino ad alterazioni più complesse come il delirium[1].

La letteratura ben indica come la manifestazione tipica di delirium sia quella caratterizzata da agitazione, allucinazioni e falsi convincimenti, **mentre studi recenti hanno mostrato come le persone anziane tendano, con maggior frequenza, a mostrarsi apatiche e iporeattive manifestando scarsa iniziativa, riduzione della vigilanza e letargia** (Poloni et al., 2020). Inoltre, le implicazioni prognostiche del delirium sono di probabile peggioramento della condizione di demenza con un aumento delle complicanze e del rischio di disabilità a lungo termine (Daniel, 2017) qualora non si riesca ad ottenere un ripristino della situazione preesistente.

Da uno studio condotto sui residenti della RSA abbiatense Golgi -Radaelli nel primo periodo pandemico della primavera 2020, è emerso come il 37% del campione avesse avuto il *delirium* come manifestazione di esordio della sintomatologia COVID-19 a cui era associata una linfopenia – diminuzione, assoluta o relativa, del numero dei linfociti nel sangue circolante – quale segno classico di infezione sistemica che portava a una elevata mortalità a breve termine (Poloni et al., 2020).

L'ipotesi di partenza, per il team di ricercatori abbiatense, era verificare se nel cervello delle persone con demenza, già interessato da una attivazione della microglia (cellule che si occupano della prima e principale difesa immunitaria attiva nel sistema nervoso centrale) indotta dai fenomeni neurodegenerativi, **la risposta immunitaria, dettata dal COVID 19, potesse giocare un ruolo centrale nel processo infiammatorio già in atto.** L'obiettivo dello studio era anche quello di verificare l'aspetto neuropatologico su un campione di cervelli (9 di pazienti deceduti per COVID-19 vs 6 deceduti per altre cause e SARS-CoV-2-negativi), confrontando persone con e senza demenza per determinare l'importanza patogenetica dell'attivazione microgliale.

Quanto si è potuto osservare è che, **nelle persone anziane, si attiva una prima barriera di immunità, ovvero una prima risposta innata infiammatoria con minime tracce antigeniche di SARS-COV-2, solo nella zona del tronco encefalico, sede responsabile delle funzioni vegetative**. Ciò suggerisce che **non vi sia un'invasione diretta del virus nel cervello, bensì che la risposta infiammatoria sia l'aspetto principale**, dovuto da un lato alla presenza di neuro-degenerazione preesistente che predispone ad un'attivazione infiammatoria (Gagliardi et al., 2021), dall'altro alla tempesta di citochine indotta da SARS-CoV-2.

La seconda linea di difesa, ovvero quell'immunità adattativa fornita dai linfociti a seguito della guarigione, nelle persone anziane impiega molto tempo ad attivarsi. Questo fa sì che l'infiammazione persista molto più a lungo negli anziani rispetto ai soggetti giovani con ripercussioni proprio a carico del cervello. L'iperattivazione microgliale che esprime appunto l'infiammazione cerebrale risulta particolarmente accentuata a livello ippocampale e a livello del tronco cerebrale, e sarebbe la causa principale dell'alterazione dello stato comportamentale ed in particolare del delirium.
Inoltre, **più elevato è il carico neurodegenerativo, maggiori sono l'infiammazione e la precocità del delirium**.

È interessante notare che a livello della corteccia frontale i casi COVID-19 senza patologia Alzheimer non mostravano una particolare attivazione infiammatoria, mentre i casi COVID-19 con demenza avevano la massima attivazione microgliale; questo fenomeno appare in relazione sia al carico neurodegenerativo che all'infezione da SARS-COV-2 che, quindi, diventa il fattore aggravante di uno stato preesistente di infiammazione.

La sindrome post COVID-19

Il webinar, nella sua parte finale, ha affrontato anche la **definizione di sindrome post COVID-19, ovvero l'insieme dei disturbi e delle manifestazioni cliniche persistenti dopo l'infezione, che rappresentano una specie di prosieguo della malattia**: i sintomi infatti possono persistere fino a parecchie settimane dopo la guarigione e l'eliminazione del virus dall'organismo, come conseguenza sia dello stress mentale (Carlos et al., 2021) sia dell'infiammazione persistente e dell'ipossia (U.S. Food & Drug Administration, 2021).

Uno stato infiammatorio cronico nell'età avanzata e il depotenziamento del sistema immunitario adattativo del cervello sono probabilmente alla base di questo tipo di risposta, senza contare che i pazienti anziani sono affetti da comorbilità che determinano riduzione dell'apporto di ossigeno e "*priming* microgliale" infiammatorio. La combinazione di questi fattori, in concomitanza con patologie cerebrovascolari e neurodegenerative, può accelerare i processi degenerativi, specie se vi è stato delirium in fase acuta, determinando un peggioramento cognitivo a lungo termine. Non sorprende, quindi, che molti anziani continuino a presentare sintomi, specie di tipo neuropsichiatrico, dopo la fase acuta di COVID-19 (long-COVID).

Questo lo ritroviamo anche nelle **parole dei familiari che contattano la nostra associazione; essi riferiscono che, spesso, il loro familiare presenta un'accentuata stanchezza cronica, disturbi di memoria/concentrazione, del sonno, dolori muscolari, depressione e ansia**. Quanto dimostrato dagli studi è che il long-COVID nelle persone anziane non sia solo il risultato della persistenza di SARS-CoV-2 all'interno del cervello ma derivi, piuttosto, da una complessa interazione tra fattori di danno biologico e psicosociale.

Abbiamo infatti compreso come le **alterazioni della morfologia cerebrale** e la conseguente riduzione volumetrica in aree chiave, **in aggiunta alla mancanza di interazioni sociali derivanti dall'isolamento, possa portare in particolare sugli anziani la possibilità di accelerare il deterioramento cognitivo.** Tuttavia, per molti di questi casi è possibile pensare a una prospettiva di recupero laddove ci si concentri sugli interventi riabilitativi, attraverso la prevenzione secondaria, quando per questa si intende la diagnosi precoce, ed un intervento tempestivo sulla condizione stessa.

BIBLIOGRAFIA

Carlos A. F., Poloni T.E., Caridi M., Pozzolini M., Vaccaro R., Rolandi E., Cirrincione A., Pettinato L., Vitali S.F., Tronconi L., Ceroni M., Guaita A. (2022), *Life during COVID-19 lockdown in Italy: the influence of cognitive state on psychosocial, behavioral and lifestyle profiles of older adults*, in Aging and Mental Health, Mar;26(3):534-543. https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1870210

Cummings J., Lee G., Ritter A., Sabbagh M., Zhong K., (2020), *Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020*, in Alzheimers Dement (N Y, July 16;6(1):e12050.

Davis D.H.J., Muniz-Terrera G., KeageH.A.D., Stephan B.C.M., Fleming J., Ince P.G., MatthewsF.E., Cunningham C., Ely E.W., MacLullich A.M.J., Brayne C.B., (2017), *Association of Delirium With Cognitive Decline in Late Life. A Neuropathologic Study of 3 Population-Based Cohort Studies*, in JAMA Psychiatry. 2017;74(3):244-251. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.3423

Gagliardi S., Poloni T.E., Pandini C., Garofalo M., Dragoni F., Medici V., Davin A., Visonaà S.D., Moretti M., Sproviero D., Pansarasa O., Guaita A., Ceroni M., Tronconi L.,Cereda C., (2021), *Detection of SARS-CoV-2 genome and whole*

transcriptome sequencing in frontal cortex of COVID-19 patients, in Brain Behavior and Immunity, Volume 97, October, Pages 13-21. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.05.012.

Poloni T.E., Carlos A.F., Cairati M., Cutaia C., Medici V., Marelli E., Ferrari D., Galli A., Bognetti P., Davin A., Cirrincione A., Ceretti A., Cereda C., Ceroni M., Tronconi L., Vitali S., Guaita A., (2020), *Prevalence and prognostic value of Delirium as the initial presentation of COVID-19 in the elderly with dementia: An Italian retrospective study*, in EClinicalMedicine, v.26, Sep.

Poloni T.E., Medici V., Moretti M., Visonà S.D., Cirrincione A., Carlos A.F., Davin A., Gagliardi S., Pansarasa O., Cereda C., Tronconi L., Guaita A., Ceroni M., (2021), *COVID-19-related neuropathology and microglial activation in elderly with and without dementia*, in Brain Pathology, Sep;31(5):e12997. https://doi.org/10.1111/bpa.12997

U.S. Food & Drug Administration. *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Aducanumab*. Reference ID 4822820 2021, Available from: https://www. accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview. process&ApplNo=761178.