

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA



Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
MEDICINA E CHIRURGIA**

Sessione di laurea di Marzo 2021

**FISIOPATOLOGIA DEL DANNO CEREBRALE
NEI PAZIENTI AFFETTI DA COVID19:
EVIDENZE PET.**

Relatrice: Chiarissima Prof.ssa Silvia Daniela Morbelli

Correlatrice: Dott.ssa Maria Isabella Donegani

Candidata: Elisa Megler

Desidero ringraziare la Professoressa Daniela Morbelli e la Dottoressa Isabella Donegani per avermi dato la possibilità di lavorare a questa tesi e per il sostegno e l'attenzione riservatami in tutto questo periodo.

Ringrazio la mia famiglia e in particolare i miei genitori, che mi hanno incoraggiata fin dal primo giorno nel mio percorso di studi lontano da casa permettendomi di avverare il mio desiderio più grande.

Un ringraziamento speciale a Giuditta, Anna e Lien che mi hanno sempre dato forza nei momenti difficili e hanno condiviso con me i momenti felici di questo percorso di studi.

Dedico la tesi ai miei nonni Iride, Ottavia, Jozi e Giulio.

Indice capitoli

I- Introduzione	
I.1 Covid19: fisiopatologia e clinica	3
I.2 Neuro Covid	8
I.3 Pazienti long Covid	11
I.4 PET/TC cerebrale con FDG: procedura ed indicazione clinica	13
I.5 Dati PET/TC in pazienti con e post Covid19	15
II- Studio sperimentale	
II.1 Background	20
II.2 Materiali e metodi	21
II.3 Risultati	23
III- Discussione	29
Bibliografia	33

I-Introduzione

I.1 Covid19: fisiopatologia e clinica.

Nel Dicembre del 2019 si sono manifestati dei casi di polmonite di eziologia sconosciuta nella città di Wuhan, capoluogo della provincia del Hubei, Cina. I pazienti si presentavano con tosse, febbre, dispnea e nei casi più gravi Sindrome Acuta da Distress Respiratorio (ARDS), portando in alcuni casi al decesso. Il 7 Gennaio 2020 è stata riconosciuta la causa di queste polmoniti nel nuovo coronavirus chiamato SarsCoV2, patogeno causante il Covid19, proclamato pandemia il 11 Marzo 2020 dalla World Health Organization (WHO). [12]

La pandemia ha avuto probabilmente origine da una trasmissione da animale a uomo, presumibilmente correlata ad un grosso mercato del pesce situato nella stessa città di Wuhan (mercato del pesce di Hunan). Da subito si è però fatto chiaro che l'infezione poteva essere trasmessa anche da uomo a uomo facilitando molto la diffusione del virus; ciò ha portato ad un numero di malati, anche gravi, così elevato da mettere in crisi le strutture ospedaliere e rendere necessarie misure di contenimento drastiche quale il lockdown. [3][4]

La via di trasmissione del virus è stata identificata nel contatto stretto con altre persone infette ed in particolare con l'esposizione a droplets provenienti da una persona positiva, anche asintomatica, mentre parla, tossisce o starnutisce.

Per questo motivo sono state introdotte delle misure di contenimento del virus come l'uso delle mascherine, il distanziamento sociale, il lavaggio frequente delle mani; queste misure hanno lo scopo di rallentare quanto più possibile il contagio in modo da evitare di sovraccaricare il sistema sanitario. Inoltre è stato chiesto alla cittadinanza di evitare di uscire di casa se si manifestano segni o sintomi di malattia come: febbre, tosse secca, mal di gola, cefalea, anosmia o ageusia, diarrea e altri sintomi aspecifici. [5][15]

Il SarsCoV2 è un virus a RNA, della famiglia dei Coronaviridae, nell'ordine dei Nidovirales. Presenta un unico filamento positivo di RNA avvolto da un capsido con spikes (glicoproteine S1 e S2) a formare una corona, da cui il nome del virus. [4][13]

I coronavirus sono stati responsabili già in passato di epidemie quali quella della SARS e MERS; anch'essi si presentavano con sintomi e segni prevalentemente respiratori. A differenza di questi però, il SarsCoV2 ha una mortalità inferiore ma una capacità di disseminarsi molto maggiore tanto da diventare in breve tempo una pandemia tanto grave da essere stata paragonata a quella del 1918 da Orthomyxoviridae H1N1. [12]

Il SarsCoV2 riesce a infettare le cellule umane grazie alla presenza sulla superficie dell'envelope delle due glicoproteine S1 e S2 che sfrutta per riconoscere e aderire al recettore di ACE2, tramite il quale avviene la fusione dell'envelope con la membrana cellulare umana. Dopo l'attaccamento e l'ingresso del virus avviene il processo dell'uncoating per cui il genoma virale viene rilasciato nel citoplasma cellulare permettendone la replicazione. [8]

Il recettore per ACE2 è presente in vari tessuti quali il cuore, l'endotelio vasale, l'epitelio della mucosa intestinale, i reni: per cui tutti questi tessuti possono essere considerati possibili target virali anche se le vie aeree rappresentano la sede dove più comunemente si localizza il virus.

L'infezione virale da SarsCoV2 può quindi essere schematizzata in una fase primaria in cui il virus infetta le cellule umane, una fase polmonare in cui si manifestano i sintomi respiratori, e una fase iperinflammatoria caratterizzata da una tempesta citochinica. Non in tutti i pazienti però il virus si manifesta allo stesso modo: esiste una grande variabilità interindividuale per cui alcuni pazienti possono rimanere asintomatici mentre altri sviluppare gravi infezioni con possibili complicanze fino al decesso. [6]

Il periodo di incubazione mediano è di 5,7 giorni con il 97,5% dei pazienti che dimostrano i sintomi entro 12,5 giorni dalla venuta a contatto col virus. [5]

Le nostre conoscenze riguardo alla manifestazione del Covid19 sono ancora in divenire ma possiamo in generale dire che i pazienti infettati da SarsCoV2 possono presentarsi asintomatici [11] così come sviluppare segni e sintomi sistemici, respiratori, gastrointestinali, cardiovascolari [10], endocrini, dermatologici, nefrologici e neurologici.

Per quanto riguarda i sintomi sistemici troviamo segni e sintomi di malattia aspecifici quali febbre (88% di incidenza), mialgia (35%), astenia (70%), anoressia (40%) [5] e cefalea [9]. Sintomi quali anosmia e ageusia si sono invece dimostrati essere predittivi di casi di Covid19; questi ultimi sembrerebbero dovuti a un coinvolgimento del nervo olfattivo, dato

che si possono presentare isolati e non in associazione ad altri sintomi delle vie aeree superiori. Infatti questi due sintomi sono spesso presenti anche in altre patologie virali (e non) delle vie aeree superiori ma sempre in associazione a congestione nasale. [3][14][34]

La presentazione clinica con coinvolgimento del sistema respiratorio rappresenta la forma più comunemente associata all'infezione sintomatica da SarsCoV2 ed è caratterizzata da sintomi legati all'interessamento delle vie aeree superiori così come inferiori. Tra questi sintomi citiamo: tosse non produttiva, faringite e faringodinia, dispnea fino a casi più complessi con Sindrome Acuta da Distress Respiratorio (ARDS) ed insufficienza respiratoria acuta. Oltre a questi sintomi possono presentarsi segni radiologici di polmonite interstiziale, valutabile con Rx toracica e più dettagliatamente con TC toracica. [8]

Alla base della Sindrome Acuta da Distress Respiratorio (ARDS), che è la complicanza più comune dell'infezione da SarsCoV2, sembrerebbe esserci una tempesta citochinica con il rilascio di numerose citochine proinfiammatorie (come $INF\alpha$, $INF\gamma$, $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-12$, $IL-18$, $IL-33$, $TNF\alpha$, $TGF\beta$) e chemochine ($CCL2$, $CCL3$, $CCL5$, $CXCL8$, $CXCL9$, $CXCL10$) da parte delle cellule infiammatorie attivate dal virus. Queste innescano una violenta risposta immunitaria che causa la Sindrome Acuta da Distress Respiratorio (ARDS) fino a insufficienza respiratoria acuta, insufficienza multiorgano e l'eventuale decesso nei pazienti Covid19 gravi. [8][13]

Evidenze scientifiche mostrano che l'infezione da SarsCoV2 si può manifestare anche con segni e sintomi gastrointestinali acuti che se presenti da soli o prima dei sintomi respiratori possono ritardare la diagnosi e quindi anche l'inizio della quarantena. Questo rappresenta un grosso rischio per la sanità pubblica perché i pazienti possono non essere immediatamente riconosciuti come sospetti casi di Covid19 e non essere isolati, facilitando così la disseminazione rapida del virus nella comunità. [7]

Fra i sintomi gastrointestinali più frequenti si citano: diarrea acquosa (che può manifestarsi anche prima dei sintomi respiratori e che normalmente può durare da 1 giorno fino a 14), nausea e vomito, insieme alla riduzione dell'appetito. Nella maggior parte dei casi ai sintomi dell'apparato gastroenterico si associa la febbre, soprattutto se sono presenti contemporaneamente sintomi del tratto gastrointestinale superiore e inferiore.

Questi sintomi sono possibili grazie alla capacità che il SarsCoV2 ha di infettare le cellule dell'apparato gastrointestinale che esprimono il recettore per l'angiotensina ACE2, che si è dimostrato presente sia nel tratto gastroenterico superiore che in quello inferiore; inoltre gli

acidi nucleici virali si sono potuti dimostrare anche nelle feci di metà dei pazienti Covid19 positivi; questo non rappresenta però una metodica diagnostica valida, al momento.

É necessario inoltre fare un accenno riguardo le maggiori complicanze che possiamo avere a livello cardiocircolatorio a seguito dell'infezione da SarsCoV2; queste si presentano con maggior frequenza e soprattutto con maggior gravità nei pazienti con comorbilità come ipertensione e diabete mellito. [1][5]

La prima complicanza che descriviamo è l'insufficienza cardiaca che sembra dovuta a un attacco diretto del virus sul muscolo cardiaco che può essere responsabile sia di quadri di miocardite che di insufficienza cardiaca. L'insufficienza cardiaca è stata correlata anche al danno polmonare e dunque alla Sindrome Acuta da Distress Respiratorio (ARDS) ma anche alla ventilazione con pressione positiva. Questi fattori infatti determinano un aumento della pressione polmonare con dilatazione e disfunzione del ventricolo di destra. Secondo uno studio condotto a Wuhan l'insufficienza cardiaca si è dimostrata una delle complicanze che maggiormente ha inficiato sulla sopravvivenza dei pazienti. [5]

Importante è anche l'aumentato rischio tromboembolico, dovuto al danno endoteliale con eccessiva attività protrombotica e una concomitante riduzione della fibrinolisi; è stato inoltre associato all'ipossia che possiamo avere nei pazienti Covid19 gravi che contribuisce alla trombogenesi aumentando la viscosità del sangue. Da qui la necessità di usare eparina a scopo preventivo nella terapia del Covid19 per ridurre la mortalità. [5]

Si sono poi registrati dei casi di fluttuazioni della pressione arteriosa, variazioni del ritmo cardiaco sia in senso tachicardico che bradicardico, pericardite e infarto miocardico acuto.

Nel 67-90% dei pazienti affetti da Covid19, si è riscontrato un quadro laboratoristico di linfopenia [17]: la riduzione dei linfociti, sia CD4 che CD8, si è dimostrata essere un fattore prognostico di severità della malattia, così come il quadro di leucocitosi e trombocitopenia. Questi sono i principali segni ematologici correlati all'infezione da SarsCoV2, in associazione al già citato quadro di coagulopatia e ad un'elevazione della concentrazione di D-dimero e fibrinogeno nel sangue. Un aumentato D-dimero al ricovero e nel corso della malattia, si è dimostrato elevare il rischio di complicanze e mortalità nel paziente Covid19 positivo: si registra infatti una maggiore incidenza di complicanze trombotiche. [2][3]

Un'altra complicanza nel paziente con Covid19 grave è l'Insufficienza Renale Acuta (IRA), che si associa ad un aumento della mortalità. La percentuale di pazienti che sperimentano questa condizione varia a seconda degli studi: in Cina si è riportata un'incidenza del 0,5-29% ad una mediana di 7-14 giorni dall'inizio dei sintomi di Covid19 mentre, in uno studio

americano, il tasso di incidenza era del 37% (su cinquemilacinquecento pazienti presi in esame). [17]

Nei pazienti affetti da Covid19 grave si può assistere ad un quadro di danno epatocellulare con aumento delle transaminasi. Sembra che la presenza di aumentata bilirubina al ricovero sia correlata con una maggiore severità del quadro di Covid19. [17]

Si sono registrate manifestazioni dermatologiche, descritte in uno studio italiano e rappresentate da una grande eterogeneità di segni: orticaria, rash maculo papulare morbilliforme, esantema papulovesicolare, vasculite purpurica, livedo reticularis. La patogenesi è probabilmente correlata a meccanismi di ipersensibilità, vasculiti, la presenza di microtrombi e le citochine rilasciate dal sistema immunitario attivato. Queste manifestazioni cutanee non correlano con la gravità della malattia. [18]

É necessario fare presente che le comorbilità endocrinologiche ed in particolare il diabete, espongono il paziente non solo a un decorso di malattia più severo con l'insorgenza di complicanze, ma anche ad un possibile squilibrio endocrinologico e quindi ad un peggioramento della malattia cronica con aggravamento dell'iperglicemia, chetosi euglicemica e chetoacidosi diabetica. [14][17]

I criteri per cui si può porre diagnosi sono:

- Criteri clinici: tosse, febbre, dispnea, anosmia o ageusia/disgeusia
- Criteri radiologici: quadri radiologici polmonari sospetti di Covid19
- Criteri di laboratorio: rilevamento di acido nucleico o dell'antigene di SarsCoV2 in un campione biologico
- Criteri epidemiologici: contatto stretto con un caso confermato nei 14 giorni precedenti o risiedere e operare in un ambiente dove sia presente trasmissione del SarsCoV2.

I casi si possono considerare sospetti se sono presenti i soli criteri clinici; probabile se sono soddisfatti i criteri clinici ed epidemiologici o in alternativa se sia stato riscontrato solo un quadro radiologico sospetto di Covid19; infine il caso confermato è quello in cui sono soddisfatti i criteri laboratoristici. [16]

I.2 Neuro Covid

Sebbene i sintomi e le complicanze neurologiche del Covid19 siano minori in termini di incidenza rispetto a quelle respiratorie, non dobbiamo dimenticare che patologie quali le encefaliti o gli ictus possono portare a diversi gradi di disabilità anche permanenti. Tutto ciò rappresenta un importante costo sia in termini sanitari che sociali ed economici da sostenere, direttamente correlati all'infezione da SarCoV2. Inoltre, pur essendo pochi in percentuale, i casi di pazienti con complicanze neurologiche sono un numero totale non indifferente se si considera quanti sono stati e sono tuttora gli affetti da Covid19.

Per quanto concerne i sintomi neurologici si precisa che questi possono essere sia lievi come cefalea o confusione mentale sia molto severi come ictus emorragici o più comunemente ischemici, encefaliti, encefalopatie o ancora crisi epilettiche, poliradicoloneuriti o miopatie. [34]

Come già detto, sono ben noti altri coronavirus capaci di infettare l'uomo causando sintomatologie prevalentemente respiratorie. Tra questi virus, quello della SARS e della MERS si sono dimostrati in grado di dare quadri clinici gravi con complicanze che potevano portare al decesso i pazienti. Questi virus sono stati correlati a delle manifestazioni neurologiche sia centrali che periferiche: inoltre in alcuni pazienti affetti da SARS si è dimostrata la presenza del virus all'interno del liquor cefalorachidiano e in tessuti cerebrali a seguito di autopsie. Per questo motivo si è ipotizzato che anche il SarsCoV2 potesse essere in grado di dare segni neurologici di malattia.

Una ipotesi che è stata avanzata per spiegare come il virus possa entrare nel sistema nervoso centrale è quella di sfruttare il nervo olfattivo. Un coinvolgimento del nervo è suggerito dal fatto che uno dei sintomi del Covid19 è l'anosmia che si presenta isolata, senza altri sintomi di interessamento delle vie aeree superiori (come invece succede per altri virus che colpiscono il tratto aereo superiore e che danno anosmia e ageusia accompagnati però da altri sintomi come la congestione nasale). È stata anche avanzata l'ipotesi che l'interessamento nervoso potesse derivare da una viremia con successivo passaggio attraverso la barriera ematoencefalica o attraverso leucociti infettati: ad oggi è possibile solo ipotizzare quale sia la via di ingresso del SarsCoV2 nel sistema nervoso centrale (SNC).

Fra le complicanze correlate all'infezione da Covid19 troviamo le encefaliti, che sono delle infiammazioni che interessano il parenchima cerebrale dando sintomi quali la riduzione dello stato di coscienza, confusione, irritabilità ed in alcuni pazienti anche crisi epilettiche.

La patogenesi non è del tutto chiara; questa condizione patologica può derivare da un interessamento diretto del parenchima cerebrale da parte del virus, così come dalla risposta immunitaria del paziente.

Nella rapid review di Mark Ellul et al. [19] possiamo leggere che il 19 Maggio, 2020, otto adulti con età compresa tra 24 e 78 anni (mediana 62), incluse quattro donne, sono stati diagnosticati con encefalite correlata a Covid19. Di questi pazienti la maggioranza ha manifestato encefalite dopo i sintomi respiratori; solo un uomo di 60 anni ha avuto episodi di confusione precedenti la sintomatologia delle vie aeree. Due pazienti hanno avuto solo la febbre come sintomo della patologia da Covid19. I sintomi che hanno presentato erano quelli comuni ad altre forme di encefalite, ma tre di loro hanno avuto anche torcicollo, uno ha mostrato sintomi psichiatrici e un altro paziente di 40 anni ha lamentato atassia, oscillopsia, singhiozzo e atonia faciale bilaterale. Di questi pazienti abbiamo notizia anche di alcuni esami del liquor che presentavano pleiocitosi (cinque su sei), positività del liquor al virus ricercato con reazione a catena della polimerasi (PCR) (uno su quattro). La risonanza magnetica (RMN) era normale per sei pazienti mentre per due di essi mostrava segni di iperintensità in sede temporale. L'elettroencefalogramma (EEG) è stato condotto in cinque pazienti: due di essi mostravano un rallentamento generale e altri due presentavano quadri di anormalità focali; solo un paziente è andato incontro a stato di male epilettico.

Non esiste un trattamento specifico per l'encefalite da Covid19 ma i corticosteroidi sembrano essere di aiuto per spegnere la risposta immunitaria che sembrerebbe quindi alla base del danno neurologico.

Un'altra complicanza rilevante del Covid19 è l'encefalomielite acuta disseminata, che è dovuta a una demielinizzazione acuta multifocale.

Come citato nella rapid review di Mark Ellul et al. [19] sono due i case report in letteratura (alla data di pubblicazione del lavoro: 2 Luglio 2020) che riferiscono di casi di encefalomielite acuta disseminata occorsa in due pazienti di mezza età con positività per il SarsCoV2 al tampone. Una di queste due pazienti ha presentato disfagia, disartria ed encefalopatia dopo 9 giorni dallo sviluppo di cefalea e mialgia; la seconda paziente ha

manifestato crisi epilettiche, riduzione dello stato di coscienza e insufficienza respiratoria, necessitando intubazione. Entrambe le pazienti presentavano il liquor normale ma un'augmentata intensità alla risonanza magnetica (RMN), compatibile con il quadro demielinizzante. Sono migliorate dopo terapia con immunoglobuline endovena e steroide.

Solo un caso è invece riportato in letteratura riguardo un paziente con mielite e cioè un uomo di 66 anni di Wuhan, che ha sviluppato febbre, astenia, paraparesi flaccida e incontinenza. Anche questo paziente è stato trattato con immunoglobuline endovena e steroide.

Citiamo anche le neuropatie periferiche e miositi a seguito di Covid19. In particolare si sono avuti dei casi di poliradicoloneuropatia di Guillain-Barré e la sua variante di Miller Fisher. Questa è una patologia che colpisce il sistema nervoso periferico in maniera acuta e rapidamente progressiva dando ipostenia simmetrica, areflessia e anche sintomi sensitivi.

Al momento della pubblicazione della review [19], erano diciannove i pazienti che hanno presentato la poliradicoloneuropatia di Guillain Barré in associazione a Covid19, con una età mediana di 63 anni (con un range da 23 a 77 anni). I sintomi neurologici si sono presentati a una mediana di 7 giorni (con un range di 7 fino a 24 giorni) dopo l'inizio dei sintomi respiratori o sistemici; solo due pazienti hanno dimostrato la presenza di polineuropatia e solo dopo di febbre. Tre pazienti hanno avuto diarrea prima del manifestarsi dei sintomi neurologici periferici, a riprova di quanto può essere varia la sintomatologia da Covid19.

Sono stati riportati ventitre pazienti a Wuhan che hanno invece sviluppato un quadro di miopatia con aumento del CPK e due casi di rabdomiolisi.

Come ultima complicanza descriviamo le manifestazioni cerebrovascolari associate al Covid19.

Il 6% (tredici di duecentoventuno) dei pazienti visionati in un case report condotto a Wuhan hanno dimostrato la presenza di patologie cerebrovascolari e in particolare: il 5% (undici) ha sviluppato un ictus ischemico, meno dell'1% (uno) ha avuto un ictus emorragico e sempre meno del 1% (uno) ha manifestato un quadro di trombosi venosa sinusale.

In uno studio condotto a Milano invece nove pazienti di trecentottantotto hanno sviluppato un ictus ischemico in concomitanza di infezione da SarsCoV2. In un altro centro si è invece riportato che il 77% (quarantatre di cinquantasei) dei pazienti ammessi nel reparto neurologico ha avuto patologie cerebrovascolari (trentacinque un ictus ischemico, tre un

ictus emorragico e cinque un TIA). Nei Paesi Bassi il 2% (tre di centottantaquattro) dei pazienti in terapia intensiva ha avuto un ictus. La maggior parte dei pazienti aveva più di 60 anni con comorbidità associate, in particolare ipertensione, diabete, iperlipidemia e patologie vascolari. Nonostante ciò si sono riportati casi di ictus anche in pazienti più giovani (a New York cinque pazienti con meno di 50 anni sono stati ricoverati per ictus in sole 2 settimane).

La complicanza cerebrovascolare è dovuta a una coagulopatia generata da SarsCoV2, il quale infatti determina uno stato protrombotico, dovuto al danno endoteliale e all'attivazione infiammatoria. Ciò causa un quadro di microangiopatia. Si può inoltre osservare trombocitopenia e elevati livelli di D-dimero e PCR.

L'ictus può però manifestarsi anche durante la fase acuta dell'infezione a seguito dell'attivazione della risposta infiammatoria con destabilizzazione di eventuali placche carotidiche o facendo da trigger per una fibrillazione atriale. È stato infine ipotizzato che le complicanze cerebrovascolari possano derivare da una vasculite; per questa ipotesi però non ci sono ancora prove a supporto.

I.3 Pazienti long Covid

Durante le prime fasi della pandemia ci si è occupati di cercare la migliore cura possibile e il migliore modo per frenare la curva dei contagi, con lo scopo di diminuire quanto più possibile il numero di decessi legati all'infezione da SarsCoV2.

Con il tempo ci si è però accorti che la malattia non si manifesta sempre solo in maniera acuta; si sono infatti registrati dei casi di pazienti, chiamati long haulers, che lamentano sintomi persistenti anche dopo la fase acuta della malattia; questa condizione rappresenta il long Covid. [20]

Fra i sintomi troviamo astenia, dolori muscolari e artralgie, palpitazioni, perdita o riduzione del senso del gusto e olfatto, distress gastrointestinale, dolore toracico, insonnia ma anche problemi psicocognitivi quali riduzione della memoria e dell'attenzione. Si può ben capire che questo corredo sintomatologico possa portare a conseguenze impattanti sulla qualità di vita dei pazienti affetti, rappresentando una limitazione fisica alle normali attività giornaliere.

Ad oggi è difficile definire una percentuale di incidenza del long Covid; come riportato sull'articolo di Nature Medicine intitolato "Meeting the challenge of long Covid" [21], diversi studi hanno dato percentuali molto diverse tra loro. In uno studio condotto negli Stati Uniti d'America si dice che un paziente su cinque, con età comprese tra i 18 e i 34 anni, non ha mostrato una ripresa completa dopo 2-3 settimane dal momento in cui si sono presentati i primi sintomi; in uno studio italiano condotto a Roma si arriva al 87% di pazienti (su centoquarantatre) che hanno avuto una persistenza dei sintomi fin dopo i 60 giorni dall'inizio della malattia acuta. Bin Cao in un lavoro pubblicato su Lancet, presentando dei dati riguardo a pazienti di Wuhan, ha affermato che la sintomatologia da long Covid può permanere fino a 6 mesi di distanza dalla malattia acuta. Possiamo dire che, anche se fosse una piccola percentuale il numero dei pazienti con long Covid, vista la curva di contagio avremmo comunque un numero totale molto elevato di pazienti con sintomi a lungo periodo.

Una grossa problematica inerente al long Covid è l'estrema variabilità dei sintomi, tale da portare il paziente a necessitare di equipe multidisciplinari per il trattamento. In molti paesi, tra cui Stati Uniti e Regno Unito, si stanno organizzando dei centri di cura dedicati appositamente al long Covid per venire in contro ai bisogni dei pazienti affetti. Il fatto che i sintomi da long Covid siano multisistemici è spiegabile dal fatto che i recettori per ACE2, sfruttati dal virus per infettare le cellule umane, siano presenti in vari distretti corporei.

Purtroppo ancora non si conosce il meccanismo fisiopatologico che ha portato alcuni pazienti a sviluppare il long Covid. Tra le varie teorie si è ipotizzato che la causa possa essere un effetto diretto del virus SarsCoV2 o ancora l'iperattivazione del sistema immunitario oppure dei quadri di autoimmunità sviluppatasi a seguito dell'infezione acuta. Non ci sono però prove scientifiche a supporto dell'una o delle altre tesi.

Il meccanismo fisiopatologico non è l'unico fattore sconosciuto di questo quadro: infatti ancora non si conosce chi è più a rischio di sviluppare questa sintomatologia e quali strategie possono essere attuate per prevenirlo, ma anche quanto può durare o che terapie farmacologiche e riabilitative possono essere applicate in questi pazienti.

Un grosso problema per i medici che si trovano ad affrontare questa patologia è il fatto che non sono presenti definizioni cliniche per la diagnosi di long Covid, data la grande variabilità sintomatologica e i pochi studi; questo aumenta il rischio di causare frustrazione nei pazienti che, lamentando un quadro clinico a volte debilitante, non trovano risposte e trattamenti quando si rivolgono ai medici.

Tutto ciò ci fa capire che la pandemia ha lasciato delle sequele importanti nella comunità e che il prossimo obiettivo sanitario, oltre la campagna vaccinale, sarà fronteggiarle. Fondamentale sarà quindi il trattamento del long COVID, garantendo ai pazienti affetti l'accesso a cure multidisciplinari, riabilitative e di telemedicina.

Ancora più necessario sarà poi il tentativo di frenare la curva pandemica per evitare un aumento esponenziale non solo dei casi acuti di Covid19 e delle sue dirette complicanze ma anche i casi cronici, cioè il long COVID.

I.4 PET/TC cerebrale con FDG: procedura ed indicazione clinica

La 18F-FDG PET/TC (FluoroDesossiGlucosio radiomarcato con fluoro-18) rappresenta una metodica di radiodiagnostica volta a valutare il metabolismo di un organo o tessuto, sommandola all'informazione morfologica data dalla TC.

Il 18F-FDG rappresenta il radio-farmaco più utilizzato in PET/TC dato che questo radio-farmaco è un analogo del glucosio, il metabolita più utilizzato dai tessuti.

Esso viene assunto dal paziente tramite iniezione endovenosa e si distribuisce ai tessuti metabolicamente più attivi. A questo livello il radio-farmaco entra nelle cellule sfruttando il trasportatore proprio del glucosio, cioè il GLUT1. Una volta all'interno delle cellule viene fosforilato dall'enzima esochinasi rimanendo quindi bloccato all'interno delle cellule senza poter procedere lungo le normali vie metaboliche intracellulari che dal glucosio portano alla formazione del piruvato e di energia sotto forma di ATP.

Le immagini 18F-FDG PET/TC derivano quindi dalla captazione dei protoni emessi dal decadimento del radio-farmaco che, di conseguenza, ci mostrano le aree del nostro corpo più attive metabolicamente, cioè quelle che assorbono maggiormente il 18F-FDG che compete con il glucosio ematico.

Essendo il glucosio il metabolita più utilizzato a livello cerebrale, il 18F-FDG viene utilizzato nella valutazione metabolica cerebrale tramite PET/TC.

Infatti il 18F-FDG è in grado di passare la barriera ematoencefalica (BEE) e di entrare nelle cellule utilizzando lo stesso trasportatore GLUT1, sfruttato anche nelle restanti parti corporee.

In condizioni fisiologiche, la captazione del 18F-FDG a livello cerebrale è intensa, simmetrica e omogenea anche se possiamo identificare aree che normalmente captano più di altre: tra queste troviamo le aree corticali (ed in particolare i lobi frontali, occipitali e parietali) e i gangli della base.

Inoltre si possono identificare delle variazioni nella captazione anche per pazienti di età diverse: nell'invecchiamento infatti si può notare una riduzione di captazioni nelle aree prefrontali del lobo frontale, insula, poli temporali, corteccia temporale laterale, lobi parietali e nelle aree perisilviane.

La procedura della 18F-FDG PET/TC con acquisizioni cerebrali dedicate necessita una preparazione del paziente che, come riferito sulle linee guida dell'ENC (European Association of Nuclear Medicine Neuro-imaging Committee) [22], prevede la misurazione della glicemia del paziente che deve essere a digiuno da almeno quattro ore: infatti un eccesso di glicemia (valori maggiori di 160 mg/dL) porterebbe a una competizione tra il 18F-FDG e il glucosio nel sangue del paziente, riducendo di conseguenza l'accuratezza diagnostica.

Il paziente dovrebbe quindi essere posto in una stanza al silenzio per almeno 20 minuti, in modo che possa evitare quanto più possibile qualsiasi attività come può essere parlare o sentire la musica: ciò per evitare l'accumulo del tracciante in specifiche aree (per esempio le aree deputate al controllo dell'eloquio nel caso in cui il paziente parlasse). Per migliorare quanto più possibile il comfort, il paziente dovrebbe essere invitato ad urinare prima dello studio così come in seguito ad esso; inoltre ciò riduce l'esposizione alle radiazioni ionizzanti derivanti dal decadimento del radio-farmaco.

Prima dello studio è fondamentale anche condurre una breve anamnesi al paziente mirata ad ottenere informazioni riguardo patologie pregresse (specialmente di origine neurologica, psichiatrica, neurochirurgica), recenti studi di imaging come risonanza magnetica (RMN) cerebrale o TC cerebrale, farmaci o sostanze di altro genere che il paziente assume e che in alcuni casi possono alterare i reperti 18F-FDG PET/TC cerebrale: fra queste troviamo sedativi, corticosteroidi, antipsicotici, anfetamine o cocaina.

Per pazienti che non sono collaboranti, come chi affetto da demenze, può essere necessario una blanda sedazione con l'uso di benzodiazepine. In questi casi sarà necessario un controllo del paziente con monitoraggio dei parametri vitali e in particolare la saturazione di O₂ nel sangue con il pulsossimetro, al fine di riconoscere precocemente un'eventuale depressione respiratoria.

Per quanto riguarda le indicazioni per la 18F-FDG PET con acquisizioni cerebrali dedicate, l'ENC raccomanda questa procedura per lo studio di:

- Demenze ma anche stadi precoci di deficit cognitivo (MCI). In questo caso dunque, lo studio sarà volto sia alla diagnosi differenziale che alla diagnosi precoce di malattia.
- Oncologia neurologica. Lo scopo sarà la diagnosi differenziale delle lesioni occupanti spazio, delle recidive e la stadiazione non invasiva.
- Epilessia focale. Lo scopo sarà quello di una valutazione preoperatoria al fine di ricercare l'area funzionalmente alterata.
- Patologie del movimento e in particolare la diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e parkinsonismi.

Le uniche controindicazioni all'esame sono lo stato di gravidanza o l'allattamento e l'impossibilità alla collaborazione del paziente.

I.5 Dati PET/TC in pazienti con e post Covid19

Il ruolo della Medicina Nucleare nel paziente affetto da Covid19 è dibattuto.

La 18F-FDG PET/TC total-body non può essere considerata una metodica routinaria nella gestione del paziente con infezione da SarsCoV2, ma può essere un valido aiuto nella diagnosi differenziale, nella valutazione dell'estensione delle aree coinvolte da processo infiammatorio e della risposta al trattamento [25]. Inoltre questa metodica di imaging nucleare potrebbe essere sfruttata per monitorare eventuali alterazioni metaboliche e quindi funzionali in altre aree corporee, come le aree encefaliche.

I reperti TC toracica più caratteristici riscontrabili in pazienti con Covid19 sono le aree segmentali e periferiche di opacità a vetro smerigliato eventualmente associate a consolidamento polmonare; queste lesioni si sono dimostrate ipercaptanti alla 18F-FDG PET/TC total-body [23]. Il fenomeno dell'ipercaptazione alla 18F-FDG PET/TC di suddette lesioni è dovuto alla presenza di infiltrato infiammatorio che essendo metabolicamente attivo assorbe il radiofarmaco 18F-FDG. [23]

Si è dimostrata inoltre una ipercaptazione anche a livello linfonodale [24], mostrando quindi che il Covid19 si associa ad una linfadenopatia mediastinica. Questo processo patologico non è dimostrabile alla TC toracica, facendoci capire quanto la 18F-FDG PET/TC possa essere utile nella valutazione di tutti i processi che possono associarsi alla patologia virale.

In uno studio [26] su pazienti oncologici con secondarietà polmonari si è notato come la 18F-FDG PET/TC, condotto per altri motivi, possa portare alla scoperta di lesioni polmonari ipercaptanti di forte sospetto di Covid19. Cinque casi di scansioni 18F-FDG PET/TC su tredici pazienti asintomatici per SarsCoV2 ma con secondarietà polmonari da tumori, hanno dimostrato la presenza di lesioni sospette portando alla diagnosi e poi all'isolamento di questi pazienti per evitare la diffusione del contagio. Di questi cinque pazienti, solo due hanno sviluppato un quadro respiratorio lieve, che si è mostrato solo successivamente lo studio con 18F-FDG PET/TC.

Da questo studio possiamo capire che la 18F-FDG PET/TC è uno strumento molto efficace per porre sospetto di Covid19 prima ancora che i pazienti mostrino i sintomi o anche nei pazienti che rimarranno asintomatici per tutta la storia naturale della malattia. [25]

Nonostante questa grande efficacia nel dimostrare le fasi iniziali del processo patologico da SarsCoV2 sia a livello polmonare che linfonodale, si ribadisce che la 18F-FDG PET/TC non può essere usato come metodo diagnostico per il Covid19, tantomeno in quadri emergenziali come può succedere ai pazienti affetti da questo virus. Fondamentale però è sapere che la diagnosi di Covid19 può anche sopraggiungere dopo questo esame, condotto per altri motivi (come nel caso riportato sopra). Lo stesso risultato è stato raggiunto dallo studio di Halsey et al. [30] che nel Regno Unito ha valutato retrospettivamente le 18F-FDG PET/TC condotte nel periodo tra il 23 marzo 2020 e il 9 aprile 2020, dimostrando che su centosessantotto 18F-FDG PET/TC, ventisei hanno mostrato segni sospetti di Covid19: la 18F-FDG PET/TC quindi può portare a diagnosi incidentale di Covid19 in pazienti del tutto asintomatici.

Gli studi 18F-FDG PET/TC condotti in questi ultimi mesi possono essere utili anche per comprendere il tropismo che il virus ha nei confronti del sistema nervoso centrale (SNC). La 18F-FDG PET/TC cerebrale può avere infatti un ruolo come marker quantitativo di interessamento cerebrale associato all'infezione da SarsCoV2. [28]

Sembrerebbe che il SarsCov2 possa interessare il sistema nervoso centrale (SNC) dopo essere passato attraverso la lamina cribrosa dell'etmoide e aver raggiunto il bulbo olfattivo [28][34]; di qui sembrerebbe in grado di poter interessare altre strutture cerebrali come il sistema limbico e il tronco encefalico.

I dati 18F-FDG PET/TC cerebrale indicano un quadro di ipocaptazione, e quindi ipometabolismo, in alcune aree specifiche come: giro retto, amigdala, ippocampo, paraippocampo, corteccia cingolata, giro precentrale e postcentrale, talamo, ipotalamo, cervelletto, ponte e il midollo. [28]

Nello studio di Karimi-Galougahi et al. [33], la 18F-FDG PET/TC ha mostrato una ipocaptazione nella corteccia orbitofrontale di sinistra, confermando quindi un quadro di ipometabolismo associato all'anosmia con cui si può presentare il Covid19.

I quadri clinici associati ad un interessamento cerebrale in concomitanza di infezione da SarsCoV2 sono molteplici e ne si è parlato poco sopra; bisogna aggiungere che nei pazienti con infezione da Covid19 possiamo anche trovare sintomi neuropsichiatrici sia in acuto (come delirum, depressione, deficit di memoria o insonnia), ma anche in cronico: in questo particolare caso possiamo trovare depressione e disturbi di ansia. Si è persino affermato che ci potrebbe essere in futuro un aumento dei casi di patologie neurodegenerative o neuropsichiatriche associate a una passata infezione da SarsCoV2. Ovviamente queste sono per ora solo ipotesi non confermate da dati e prove scientifiche ma il ruolo della 18F-FDG PET/TC potrebbe essere fondamentale nel valutare l'interessamento cerebrale associato all'infezione.

Si è già detto che il neuro Covid può presentarsi in molteplici forme di cui una è l'encefalopatia. In un case report [27] si è descritta la presenza di quattro pazienti con età superiore a 60 anni che hanno sviluppato questa complicanza.

In questi casi sono stati descritti sintomi molto variabili: in tutti i pazienti era presente un quadro di deficit cognitivi associati ad altri sintomi neurologici focali come anosmia, sindrome cerebellare, mioclono, crisi epilettiche, alterazioni comportamentali e disturbi psichiatrici.

I sintomi di encefalopatia si sono mostrati variabilmente da 0 a 12 giorni dopo i primi sintomi di Covid19.

Tutti i pazienti hanno condotto una risonanza magnetica (RMN) e un prelievo di liquido cefalorachidiano su cui è stata condotta la reazione a catena della polimerasi (PCR) per la ricerca del genoma virale: in tutti loro, questi esami si sono dimostrati inconcludenti.

In tutti è poi stato condotto uno studio 18F-FDG PET/TC che ha dimostrato un quadro di ipometabolismo nel network cerebrale comprendente i lobi prefrontali, cingolato anteriore, insula e nucleo caudato, associato a un ipermetabolismo a livello del verme cerebellare.

Si è anche registrata un'alterazione della funzionalità del talamo e del ponte che è stato suggerito potrebbero sostenere il quadro di insufficienza respiratoria nella fase acuta di malattia. [27][34]

Questo quadro 18F-FDG PET/TC non è comune. L'ipermetabolismo è generalmente correlato a quadri compensatori, convulsivanti o processi infiammatori che aumentano il metabolismo delle cellule interessate; mentre il quadro di ipometabolismo può essere dovuto a un blocco dei canali ionici o dei recettori dei neurotrasmettitori da parte di autoanticorpi, tossicità diretta o fenomeni di riparazione post-infettiva.

In questi casi i meccanismi patogenetici presi in causa sono: tempesta citochinica, autoanticorpi post infezione o ancora la presenza un meccanismo autoimmune cellulo-mediato, mentre il ruolo attivo del SarsCoV2 è stato escluso. A supporto della tesi che questi quadri siano su base immunitaria è anche il fatto che l'immunoterapia condotta in tutti e quattro i pazienti ha determinato un progressivo miglioramento dei sintomi. [27][34]

Nonostante questo miglioramento clinico che si è registrato entro i 2 mesi dall'insorgenza della malattia acuta, alcuni sintomi si sono protratti anche fino a 6 mesi dopo l'insorgenza dell'encefalopatia: infatti i pazienti hanno continuato a lamentare deficit di attenzione ed esecutivi, sintomi ansioso depressivi (associati al quadro di ipometabolismo dell'insula), sindrome post traumatica da stress. Solo un paziente tra i sette presi in esame da Aurélie et. al [32] ha mostrato un peggioramento del quadro clinico dopo un breve periodo di miglioramento. Questo paziente ha sviluppato un severo quadro depressivo, sintomi psicotici, allucinazioni, deficit cognitivo e sindrome extrapiramidale.

Anche le immagini registrate tramite 18F-FDG PET/TC cerebrale dopo 1 mese dalla malattia acuta, hanno dimostrato un miglioramento; nonostante questo si è mantenuto un lieve quadro ipometabolico nelle regioni del giro retto, insula, cingolato anteriore e nuclei caudati fino ai 6 mesi dopo l'insorgenza della sintomatologia in alcuni pazienti. Così come la sintomatologia dell'encefalite era variabile da paziente a paziente, anche nel caso del miglioramento del quadro 18F-FDG PET/TC si ha una grossa variabilità: alcuni pazienti hanno mostrato un miglioramento tale da rendere paragonabili i loro quadri 18F-FDG PET/TC a quelli dei casi controllo, altri pazienti hanno mantenuto delle aree ipometaboliche nelle suddette regioni.

Questi casi riportati ci fanno capire quanto lo studio con 18F-FDG PET/TC possa essere importante nella valutazione del paziente Covid19 positivo con sintomi da interessamento del sistema nervoso centrale. Inoltre la 18F-FDG PET/TC ha dimostrato di essere migliore

nella gestione del paziente COVID19 con encefalopatia, dato che correla meglio con i sintomi e il decorso della malattia.

II. Studio sperimentale

II.1 Background

Il SarsCoV2 è in grado di infettare diversi tessuti tra cui il sistema nervoso centrale (SNC) e il sistema nervoso periferico (SNP), configurando il quadro di neuro Covid: infatti nei pazienti con Covid19 possiamo avere casi di encefalite, ictus, delirium, meningite, convulsioni e deficit dei nervi cranici. [19]

Esistono anche quadri più lievi associati al neuro Covid, come anosmia (perdita del senso dell'olfatto) e ageusia (perdita del senso del gusto), che si possono presentare come sintomi isolati o associati ad altri sintomi da infezione da SarsCoV2 [19]. Il numero di pazienti che hanno presentato anosmia è molto alto: come si evince da uno studio europeo [34] l'ageusia e l'anosmia erano presenti nei pazienti presi in esame rispettivamente nel 82% e 86%.

Sono state molteplici le ipotesi proposte per spiegare il deficit del senso dell'olfatto, fra cui: danno localizzato all'epitelio olfattivo, danno diretto del neurone sensitivo olfattivo, sindrome post virale con anosmia, tempesta citochinica o ancora deficit dei centri percettivi olfattivi encefalici. [35]

Come già detto il bulbo olfattivo sembrerebbe essere una possibile via di accesso al sistema nervoso centrale (SNC) per il SarsCoV2 e lo studio della fisiopatologia che porta a questo deficit sensitivo può aiutare a comprendere meglio la patogenesi del neuro Covid e anche le implicazioni a lungo termine dell'interessamento del sistema nervoso centrale (SNC). [36]

È importante identificare marker sensibili al riconoscimento dei substrati patologici per approfondire lo studio dell'interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) nel paziente con Covid19. Infatti questi marker potrebbero essere molto utili nel monitoraggio dello

sviluppo di complicanze a lungo termine, oltre che nella valutazione del rischio di avere sequele neurologiche.

L'imaging strumentale può rappresentare un valido strumento nello studio dell'anosmia nei pazienti affetti da SarsCoV2. Detto ciò, pochi studi [37][38] sono disponibili per la valutazione encefalica con risonanza magnetica (RMN) dei pazienti con anosmia da Covid19. Inoltre questi [37][38] sono tra loro contraddittori: infatti nella valutazione del bulbo olfattivo citano sia dei casi di aumento del volume sia una sua diminuzione sia dei quadri dove non si manifesta nessun tipo di variazione volumetrica.

Anche la 18F-FDG PET/TC si è dimostrata un valido strumento nella valutazione del tropismo che SarsCoV2 ha nei confronti del sistema nervoso centrale (SNC).

Ad oggi sono però disponibili pochi studi [28][27][29][31] condotti con 18F-FDG PET/TC su pazienti con anosmia associata all'infezione da SarsCoV2: questi sono case report e brevi case series che sono stati condotti durante l'infezione o durante la precoce convalescenza di pazienti a cui è stato diagnosticato un quadro grave di Covid19 [31]. Di conseguenza i dati reperiti con la 18F-FDG PET/TC sono di difficile interpretazione.

La 18F-FDG PET/TC ha inoltre un importante ruolo nella diagnosi differenziale delle demenze e dato che anche il Covid19 si può associare a quadri di deficit cognitivi, può essere di grande aiuto nell'identificazione delle aree corticali cerebrali che, se alterate, possono determinare disturbi cognitivi, sensitivi o neuropsichiatrici persistenti dopo l'infezione di SarsCoV2. [28]

II.2 Materiali e metodi

I pazienti selezionati per questo studio hanno tutti presentato un quadro di anosmia associato all'infezione da SarsCoV2. Tali pazienti si sono sottoposti a una 18F-FDG PET/TC total body associata ad acquisizioni cerebrali, per altri quadri clinici diversi da quello di Covid19 (studio di lesioni sospette neoplastiche o follow up di pazienti oncologici).

In particolare i pazienti presi in esame hanno condotto lo studio con 18F-FDG PET/TC per la valutazione di noduli polmonari o per il follow up di linfoma non Hodgkin, linfoma Hodgkin, melanoma, mieloma multiplo e cancro alla mammella.

Le 18F-FDG PET/TC sono state acquisite tra 1 Maggio 2020 e 1 Dicembre 2020, dopo la guarigione dei pazienti dall'infezione da SarsCoV2. L'esame è stato condotto in un lasso di tempo tra le quattro e le dodici settimane dopo una positività accertata al SarsCoV2 con reazione a catena della polimerasi (PCR) su tampone naso faringeo.

I criteri di inclusione dei pazienti allo studio sono stati:

- Precedente infezione da SarsCoV2, diagnosticata tramite reazione a catena della polimerasi (PCR) dopo i primi sintomi di Covid19
- 18F-FDG PET/TC condotta durante la fase di convalescenza da infezione da SarsCoV2, cioè dopo almeno un tampone nasofaringeo negativo
- Test olfattivi dimostranti un quadro di persistente anosmia.

I criteri di esclusione sono stati:

- Lesioni cerebrali dimostrate tramite risonanza magnetica (RMN)
- Diagnosi di encefalopatia o encefalite o ancora disordini cerebrovascolari manifestatisi durante il decorso dell'infezione da SarsCov2, causata dal coronavirus stesso o concomitante ad esso
- Qualsiasi altra patologia neurologia o psichiatrica precedente o concomitante all'infezione
- Pazienti che sono andati incontro a ventilazione meccanica a seguito del ricovero per SarsCoV2 o che hanno avuto quadri di Sindrome Acuta da Distress Respiratorio (ARDS)
- Pazienti che già prima dell'infezione da SarsCoV2 presentavano quadri di anosmia
- Pazienti che hanno fatto cicli di chemioterapia nei 3 mesi precedenti o radioterapia nel distretto testa collo per il trattamento di patologie oncologiche.

Infatti in tutti questi casi appena elencati si possono determinare alterazioni nel metabolismo cerebrale che possono rendere difficoltosa l'interpretazione delle immagini 18F-FDG PET/TC.

Il quadro di anosmia dei pazienti presi in esame è stato documentato, oltre che con il sintomo soggettivamente riportato, anche con test di screening olfattivo [39] mediante l'uso di dischetti riutilizzabili profumati con otto odori diversi, condotto il giorno stesso della 18F-FDG PET/TC. Il solo sintomo soggettivo avrebbe infatti portato ad un aumentato rischio di falsi negativi.

I risultati del test sono stati valutati tramite punteggi che vanno da zero a otto, tramite la somministrazione di un questionario a risposte chiuse. Il quadro anosmico è stato accertato nel caso in cui due o più risposte venivano date in maniera errata. Il numero di risposte corrette è stato registrato e può essere consultato nella tabella 1, insieme alle caratteristiche generali dei pazienti presi in esame.

Nei pazienti è stata condotta una 18F-FDG PET/TC con anche delle acquisizioni cerebrali, seguendo le linee guida dell'Associazione Europea di Medicina Nucleare (EANM) [22], su due sistemi Siemens Biograph PET/TC nello stesso centro operativo.

I pazienti erano a digiuno, con ultimo pasto a più di 6 ore di distanza. La glicemia, misurata prima delle scansioni 18F-FDG PET/TC, era inferiore a 140 mg/mL. Dopo 15 minuti di riposo ad occhi chiusi in una sala silenziosa e semibuia, si è proceduto con l'iniezione del radio-farmaco 18F-FDG (200-250 mBq). L'esame 18F-FDG PET/TC è stato condotto dopo 45 minuti e ha avuto una durata complessivi di circa 12 minuti.

Le immagini sono poi state processate con il software Statistical Parametric Mapping (SPM; Wellcome TrustCenter for Neuroimaging, London, UK). [40]

Successivamente sono state fatte delle analisi basate sui Voxel per identificare le regioni ipometaboliche, tenendo come confronto un gruppo di sessantuno pazienti di cui 48 sani con immagini cerebrali processate con Biograph 16 e tredici pazienti con mieloma multiplo smoldering con immagini cerebrali e total body normali, acquisite con Biograph mTC Flow 40 PET/TC. [41]

Età, sesso e lo scanner utilizzato sono state considerate come variabili nell'analisi.

Utilizzando il sistema automatizzato BCB toolkit [42], si sono poi identificate i fasci di sostanza bianca passanti per l'area ipometabolica a seguito di SarsCoV2, per valutare le connessioni di questa regione con altre aree corticali. [43]

II.3 Risultati

I pazienti che sono stati inizialmente presi in esame sono stati ventidue di cui dodici maschi e dieci femmine (con un range di età da 35 a 79 anni e con una media di $64 \pm 10,5$ anni).

Questi pazienti hanno condotto uno studio tramite 18F-FDG PET/TC total body con acquisizioni cerebrali dopo la loro guarigione dall'infezione da SarsCoV2, nei mesi compresi tra il 1 Maggio 2020 e il 1 Dicembre 2020.

L'esame è stato condotto in un lasso di tempo tra le 4 e le 12 settimane dopo una positività accertata al SarsCoV2 con reazione a catena della polimerasi (PCR) su tampone naso faringeo.

Non tutti i ventidue pazienti che hanno condotto la 18F-FDG PET/TC hanno però soddisfatto i criteri di inclusione allo studio.

Infatti due pazienti sono stati esclusi per via di concomitante o previa malattia neurologica: cioè in un caso era presente un quadro di Sclerosi Multipla e nell'altro il paziente aveva avuto un ictus. Un altro paziente non è stato selezionato per via di un quadro di polmonite da SarsCoV2 grave che aveva determinato la necessità di ventilazione meccanica.

Dopo aver escluso i pazienti che non rispettavano i criteri prescelti, i diciannove rimanenti sono stati sottoposti al test di screening olfattivo che ha portato ai seguenti risultati: quattordici pazienti avevano un quadro di iposmia persistente a seguito dell'infezione da SarsCoV2, mentre cinque avevano un test negativo. Di conseguenza il gruppo di pazienti presi in esame è quello dei 14 pazienti che sono risultati positivi al test di screening olfattivo.

I vari passaggi che hanno portato alla selezione dei quattordici pazienti presi in esame sono schematizzati nella figura 1; mentre le caratteristiche dei pazienti sono mostrate nella tabella 1.

Dopo aver condotto la 18F-FDG PET/TC nei quattordici pazienti presi in esame, le immagini cerebrali hanno evidenziato quadri di ipometabolismo bilateralmente nelle aree del paraippocampo (area di Brodmann 36), giro fusiforme (area di Brodmann 20 e 37), mentre solo nel lobo di sinistra monolateralmente la regione ipometabolica si estende al livello dell'insula (area di Brodmann 13).

Nella figura 2 si possono valutare le aree ipometaboliche. Nella tabella 2 si possono vedere le aree di Brodmann risultate ipometaboliche alla 18F-FDG PET/TC.

Le aree di iposmia si trovano intercalate lungo il fascicolo longitudinale inferiore bilateralmente, con una probabilità del 0,82 per il lobo di sinistra e di 1 per il lobo di destra. Nella figura 3 si può visualizzare il suddetto fascicolo.

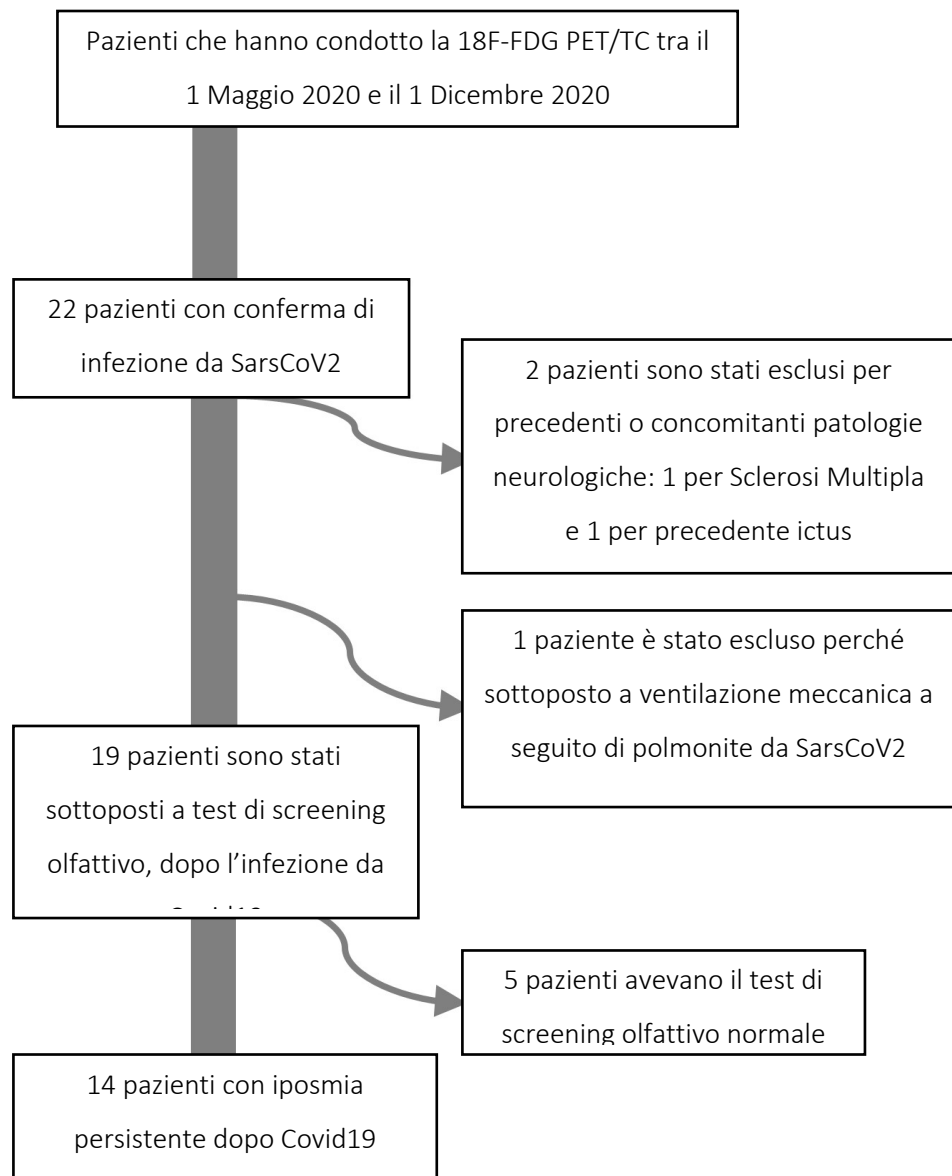


Figura 1: nello schema si possono visualizzare i passaggi che hanno portato alla selezione dei quattordici pazienti con iposmia persistente dopo infezione da SarsCoV2 dai ventidue iniziali.

Caratteristiche	Pazienti con iposmia dopo Covid19 (n=14)*
Età (anni)	64.4 ± 10.9 (range 51-79)
Sesso	
Maschi	7/14
Femmine	7/14
Tempo dalla diagnosi di infezione da SarsCoV2 †	8.3±2.1 (range 4-14)
Tempo dal primo tampone negativo dopo l'infezione da SarsCoV2 (settimane)	4.0±1.9 (range 1-7)
<i>Test di screening olfattivo (numero di risposte corrette)</i>	
6/8	2
5/8	2
4/8	5
3/8	2
2/8	3

Tabella 1: Caratteristiche dei quattordici pazienti selezionati per lo studio

I valori indicati sono la media ± la deviazione standard (range)

*Nessuno di questi pazienti ha lamentato altre sequele da Covid19 quali astenia, dolore toracico, dispnea e non ha riportato altri segni neurologici focali né al momento dell'infezione da SarCoV2 né al momento della 18F-FDG PET/TC.

†Nessuno dei pazienti ha avuto interessamento polmonare da Covid19 o ha ricevuto precedentemente steroidi, idrossiclorochina o altre medicine specifiche per il supporto del paziente Covid19 eccetto il paracetamolo.

Figure 2

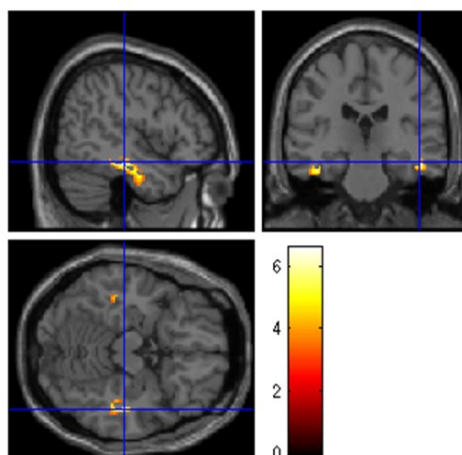


Figura 2: Sono rappresentate in figura le aree ipometaboliche dei quattordici pazienti con iposmia a seguito di Covid19. Le aree cerebrali con le differenze significative sono quelle mostrate con le diverse gradazioni di colore.

Figure 3

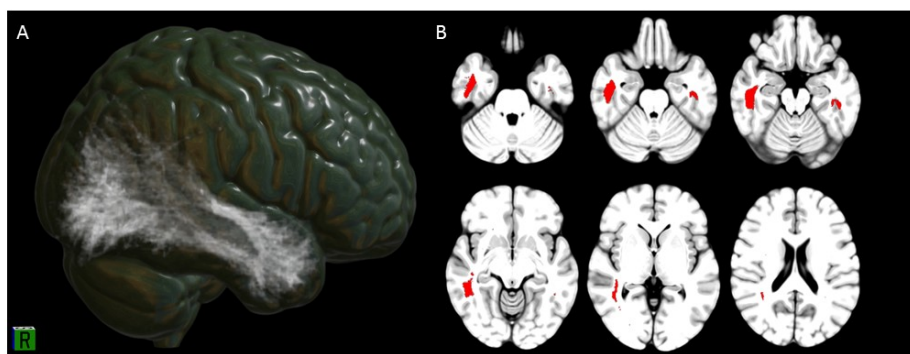


Figura 3: In figura possiamo visualizzare la connessione delle aree ipometaboliche dei pazienti con deficit olfattivi. L'immagine è stata generata utilizzando il sistema BCB toolkit. Nell'immagine A (a sinistra) possiamo vedere il fascicolo longitudinale inferiore; nell'immagine B (a destra) possiamo valutare la trattografia delle aree ipometaboliche.

	Livello del cluster		Livello di picco					
Cluster Extent	Valore P	Regione della corteccia	Valore Z massimo		Coordinate Talairach		Regione della corteccia	A B
260	0.032	Dx- limbica	5.68	45	-26	-9	Circonvoluzione paraippocampale	36
		Dx- Temporale	3.45	45	-22	11	Circonvoluzione fusiforme	20
		Dx- Temporale	3.41	45	-33	-9	Circonvoluzione fusiforme	37
155	0.034	Sn- Limbica	5.15	-	-	-	Circonvoluzione paraippocampale	36
		Sn- sublobare	3.36	44	-37	17	Insula	13

Tabella 2: aree cerebrali di Brodmann interessate dall'ipometabolismo nei pazienti con iposmia dopo infezione da SarsCoV2.

Dx: destra; Sn: sinistra; AB: area di Brodmann.

III Discussione

Attraverso le immagini acquisite tramite 18F-FDG PET/TC, si è dimostrata la presenza di un'area ipometabolica a livello della corteccia limbica comprendente il fascicolo longitudinale inferiore bilateralmente e l'insula monolateralmente a sinistra. Queste immagini sono state ottenute in pazienti che lamentavano iposmia isolata persistente dopo più di quattro settimane dall'infezione da SarsCoV2.

Una delle ipotesi proposte per spiegare la fisiopatologia dell'iposmia isolata, cioè senza avere un quadro concomitante di congestione nasale, nei pazienti con Covid19 è che sia coinvolto il primo neurone sensitivo olfattivo [19]. Attraverso quindi la mucosa olfattiva ed il primo neurone olfattivo il virus sembrerebbe essere in grado di entrare nel sistema nervoso centrale (SNC). Mentre l'iposmia post infettiva, secondo gli studi [44], sembrerebbe derivare da un danno all'epitelio olfattivo o ancora da un deficit delle vie centrali deputate alla trasmissione di informazioni sensoriali olfattive.

Le immagini ottenute nei quattordici pazienti che hanno condotto la 18F-FDG PET/TC, che dimostrano un interessamento bilaterale della corteccia limbica, sembrerebbero confermare l'ipotesi di un coinvolgimento delle vie olfattive centrali.

Il fatto che la corteccia limbica sia interessata bilateralmente è compatibile con il sintomo lamentato dai pazienti affetti da SarsCoV2: infatti se ci fosse un coinvolgimento solo monolaterale, l'iposmia non si potrebbe manifestare dato che solo se entrambe le vie sono interessate si può manifestare una riduzione della capacità sensitiva. [45]

Ad oggi un solo lavoro di Karimi Galoughai et al. [29], ha portato in esame le immagini 18F-FDG PET/TC di una paziente di 27 anni con iposmia da 6 settimane. Le immagini 18F-FDG PET/TC mostravano un quadro di ipometabolismo nella corteccia orbitofrontale di sinistra, senza interessamento della corteccia temporale.

In ogni caso lo studio si basava sulla valutazione visiva delle immagini, senza che fossero utilizzati programmi per un'analisi meno dipendente dall'operatore e basata sul confronto con immagini di controllo. Da ciò possiamo capire che un'area molto piccola come la regione del lobo temporale mediale non potesse essere studiata con grande accuratezza.

In letteratura si possono citare anche altri due casi documentati [28] tramite immagini con 18F-FDG PET/TC total body, valutati in uno studio di Gaudi et al.: in questo caso i pazienti hanno condotto l'esame diagnostico nucleare per valutare se ci fossero aree polmonari di attività di malattia dopo aver avuto una polmonite interstiziale da SarsCoV2.

Nelle immagini cerebrali si potevano notare anche in questo caso delle aree ipometaboliche coinvolgenti la corteccia limbica: in particolare l'amigdala, l'ippocampo, il paraippocampo, la corteccia cingolata, la circonvoluzione precentrale e postcentrale, il talamo, l'ipotalamo, il cervelletto, il ponte e il midollo (in quest'ultimo caso era presente solo in un paziente dei due, che non lamentava iposmia). Questi pazienti presentavano inoltre un'area ipometabolica a livello del giro retto.

Bisogna però dire che in questi due pazienti il decorso della malattia polmonare da SarsCoV2 è stato grave con necessità di ricovero per tempi prolungati e soprattutto di ventilazione meccanica. Sia la severità della malattia sia il supporto con ventilazione meccanica possono alterare il quadro metabolico cerebrale, rendendo di difficile interpretazione le immagini 18F-FDG PET/TC soprattutto nella fase precoce di guarigione. [27][46]

Per questo motivo in questo studio si è deciso di escludere i pazienti che avevano avuto un'infezione severa con necessità di ventilazione meccanica invasiva.

Un'ipotesi riguardo al significato di queste aree ipometaboliche, riscontrate nei quattordici pazienti presi in esame, è che possano rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di sequele neurologiche e in particolare cognitive [28][47]. Questo rischio deve però essere valutato più attentamente in futuro attraverso studi prospettici, prendendo in esame pazienti guariti da più tempo.

Il fatto che le sequele neurologiche possano essere di tipo cognitivo è suggerito dal fatto che le vie olfattive sono strettamente connesse con aree di integrazione coinvolte nei processi della cognizione [48]. In sostegno di ciò si può citare il lavoro di Almeria et al. [47], che ha dimostrato un maggior rischio di deficit cognitivi ed in particolare della memoria, dell'attenzione e delle funzioni esecutive in trentacinque pazienti affetti da Covid19 associato a iposmia ed a ageusia.

Inoltre, i quattordici pazienti presi in esame in questo lavoro presentano un quadro di ipometabolismo a livello dell'insula dell'emisfero di sinistra. Interessante è notare che l'insula sia strettamente collegata alle aree orbitofrontale, cingolato anteriore, amigdala e ippocampo [49], contribuendo al mantenimento della consapevolezza. Infatti le vie centrali olfattive sono dirette anche a livello della corteccia dove si ha una integrazione multisensoriale.

Per quanto riguarda invece il fascicolo longitudinale inferiore, esso è interessato anche nel paziente con Malattia di Parkinson [50] che manifesta iposmia ed è coinvolto anche in altre patologie infettive come quelle determinate dai virus HIV [51] e HCV [52], in particolare nella fase precoce di infezione.

Sono stati condotti anche studi con risonanza magnetica (RMN) nei pazienti affetti da Covid19 con concomitante quadro di anosmia, non rilevando alterazioni a livello cerebrale se non in fase precoce. [37][38][53][54]

La 18F-FDG PET/TC non è in grado di dare prova del diretto coinvolgimento delle vie olfattive e della corteccia encefalica da parte del SarsCoV2, ma è molto sensibile nel visualizzare le aree di deafferenziazione che potrebbero essere considerate come marker di deficit trasmissivi lungo le vie olfattive. [55]

Dunque ulteriori studi sono necessari per valutare l'effettivo ruolo che la 18F-FDG PET/TC può avere nella valutazione prognostica della ripresa di funzionalità delle vie olfattive dopo infezione da Covid19. [53]

Questo lavoro rappresenta ad oggi l'unico studio riguardo il metabolismo cerebrale, visualizzato tramite 18F-FDG PET/TC, nei pazienti con anosmia persistente dopo infezione da SarCoV2.

In conclusione, il Covid19 ha avuto un grosso impatto sulla neurologia ed in futuro si potrebbe assistere ad un aumento dei casi di deficit neurologici, cognitivi in particolare.

Di grande interesse sarà quindi caratterizzare i sintomi cognitivi (presumibilmente reversibili), associati ai pazienti che hanno avuto un quadro di Covid19.

Inoltre sarà di fondamentale importanza riconoscere eventuali marker per porre diagnosi differenziale fra il quadro di deficit cognitivo dato dall'infezione di SarsCoV2 e quello conseguente ad altre malattie neurodegenerative: la 18F-FDG PET/TC potrà avere un ruolo in questo compito.

Si fa notare anche il fatto che il quadro di ipometabolismo valutabile tramite 18F-FDG PET/TC associato alla pregressa infezione da SarsCoV2 può giocare un ruolo confondente nella diagnosi differenziale con altre patologie neurodegenerative associate a deficit cognitivo. Ciò va tenuto in considerazione quando, in futuro, ci si avvarrà della 18F-FDG PET/TC per la valutazione delle aree cerebrali in pazienti che hanno avuto quadri di Covid19.

Bibliografia:

- 1 Costa, Juliana Alves, Juliana de Almeida Silveira, Sara Cristine Marques Dos Santos, e Patrícia Pereira Nogueira. «Cardiovascular Implications in Patients Infected with Covid-19 and the Importance of Social Isolation to Reduce Dissemination of the Disease». *Arquivos Brasileiros De Cardiologia* 114, n. 5 (1 giugno 2020): 834–38. <https://doi.org/10.36660/abc.20200243>.
- 2 Weiss, Paul, e David R. Murdoch. «Clinical Course and Mortality Risk of Severe COVID-19». *The Lancet* 395, n. 10229 (28 marzo 2020): 1014–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30633-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30633-4).
- 3 Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. «Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study». *Lancet (London, England)* 395, n. 10229 (28 marzo 2020): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- 4 Shereen, Muhammad Adnan, Suliman Khan, Abeer Kazmi, Nadia Bashir, e Rabeea Siddique. «COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses». *Journal of Advanced Research* 24 (luglio 2020): 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.
- 5 Bandyopadhyay, Dhrubajyoti, Tauseef Akhtar, Adrija Hajra, Manasvi Gupta, Avash Das, Sandipan Chakraborty, Ipsita Pal, et al. «COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications». *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions* 20, n. 4 (agosto 2020): 311–24. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00420-2>.
- 6 Aguilar, Richard B., Patrick Hardigan, Bindu Mayi, Darby Sider, Jared Piotrkowski, Jinesh P. Mehta, Jenankan Dev, et al. «Current Understanding of COVID-19 Clinical Course and Investigational Treatments». *Frontiers in Medicine* 7 (2020): 555301. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.555301>.
- 7 Han, Chaoqun, Caihan Duan, Shengyan Zhang, Brennan Spiegel, Huiying Shi, Weijun Wang, Lei Zhang, et al. «Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes». *The American Journal of Gastroenterology* 115, n. 6 (giugno 2020): 916–23. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>.
- 8 Li, Xiaowei, Manman Geng, Yizhao Peng, Liesu Meng, e Shemin Lu. «Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19». *Journal of Pharmaceutical Analysis* 10, n. 2 (aprile 2020): 102–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
- 9 Wang, Hai-Yang, Xue-Lin Li, Zhong-Rui Yan, Xiao-Pei Sun, Jie Han, e Bing-Wei Zhang. «Potential Neurological Symptoms of COVID-19». *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 13 (2020): 1756286420917830. <https://doi.org/10.1177/1756286420917830>.
- 10 Struyf, Thomas, Jonathan J. Deeks, Jacqueline Dinnes, Yemisi Takwoingi, Clare Davenport, Mariska Mg Leeflang, René Spijker, et al. «Signs and Symptoms to Determine If a Patient Presenting in Primary Care or Hospital Outpatient Settings Has COVID-19 Disease». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (7 luglio 2020): CD013665. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013665>.

- 11 H. V. Huff e A. Singh, «Asymptomatic Transmission During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic and Implications for Public Health Strategies», *Clinical Infectious Diseases*, vol. 71, n. 10, pagg. 2752–2756, nov. 2020, doi: [10.1093/cid/ciaa654](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa654).
- 12 Bassetti, Matteo, Antonio Vena, e Daniele Roberto Giacobbe. «The Novel Chinese Coronavirus (2019-NCoV) Infections: Challenges for Fighting the Storm». *European Journal of Clinical Investigation* 50, n. 3 (marzo 2020): e13209. <https://doi.org/10.1111/eci.13209>.
- 13 Ye, Qing, Bili Wang, e Jianhua Mao. «The Pathogenesis and Treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19». *The Journal of Infection* 80, n. 6 (giugno 2020): 607–13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
- 14 Norooznezhad, Amir Hossein, Farid Najafi, Parisa Riahi, Mehdi Moradinazar, Ebrahim Shakiba, e Shayan Mostafaie. «Primary Symptoms, Comorbidities, and Outcomes of 431 Hospitalized Patients with Confirmative RT-PCR Results for COVID-19». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 103, n. 2 (24 giugno 2020): 834–37. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0512>.
- 15 «Advice for the public». <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.
- 16 Circolare Ministero Salute 8 gennaio 2021 “aggiornamento della definizione di caso COVID-19 e strategie di testing”.
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=78155&parte=1%20&serie=null>.
- 17 A. Gupta *et al.*, «Extrapulmonary manifestations of COVID-19», *Nature Medicine*, vol. 26, n. 7, Art. n. 7, lug. 2020, doi: [10.1038/s41591-020-0968-3](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3).
- 18 A. V. Marzano, N. Cassano, G. Genovese, C. Moltrasio, e G. A. Vena, «Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue», *Br J Dermatol*, vol. 183, n. 3, pagg. 431–442, set. 2020, doi: [10.1111/bjd.19264](https://doi.org/10.1111/bjd.19264).
- 19 Ellul, Mark A., Laura Benjamin, Bhagteshwar Singh, Suzannah Lant, Benedict Daniel Michael, Ava Easton, Rachel Kneen, Sylviane Defres, Jim Sejvar, e Tom Solomon. «Neurological Associations of COVID-19». *The Lancet. Neurology* 19, n. 9 (settembre 2020): 767–83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- 20 Baig, Abdul Mannan. «Chronic COVID Syndrome: Need for an Appropriate Medical Terminology for Long-COVID and COVID Long-Haulers». *Journal of Medical Virology* n/a, n. n/a. Consultato 27 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26624>.
- 21 «Meeting the Challenge of Long COVID». *Nature Medicine* 26, n. 12 (dicembre 2020): 1803–1803. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01177-6>.
- 22 Varrone, Andrea, Susanne Asenbaum, Thierry Vander Borgh, Jan Booij, Flavio Nobili, Kjell Någren, Jacques Darcourt, et al. «EANM Procedure Guidelines for PET Brain Imaging Using [18F]FDG, Version 2». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 36, n. 12 (17 ottobre 2009): 2103. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1264-0>.
- 23 R. Minamimoto, M. Hotta, M. Ishikane, e T. Inagaki, «FDG-PET/CT images of COVID-19: a comprehensive review», *Glob Health Med*, vol. 2, n. 4, pagg. 221–226, ago. 2020, doi: [10.35772/ghm.2020.01056](https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01056).

- 24 C. Qin, F. Liu, T.-C. Yen, e X. Lan, «18F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases», *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 47, n. 5, pagg. 1281–1286, mag. 2020, doi: [10.1007/s00259-020-04734-w](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w).
- 25 S. Lütje, M. Marinova, D. Kütting, U. Attenberger, M. Essler, e R. A. Bundschuh, «Nuclear medicine in SARS-CoV-2 pandemia: 18F-FDG-PET/CT to visualize COVID-19», *Nuklearmedizin*, vol. 59, n. 3, pagg. 276–280, giu. 2020, doi: [10.1055/a-1152-2341](https://doi.org/10.1055/a-1152-2341).
- 26 L. Setti, M. Kirienko, S. C. Dalto, M. Bonacina, e E. Bombardieri, «FDG-PET/CT findings highly suspicious for COVID-19 in an Italian case series of asymptomatic patients», *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 47, n. 7, pagg. 1649–1656, lug. 2020, doi: [10.1007/s00259-020-04819-6](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04819-6).
- 27 Delorme, C., O. Paccoud, A. Kas, A. Hesters, S. Bombois, P. Shambrook, A. Bouillet, et al. «COVID-19-Related Encephalopathy: A Case Series with Brain FDG-Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Findings». *European Journal of Neurology* 27, n. 12 (dicembre 2020): 2651–57. <https://doi.org/10.1111/ene.14478>.
- 28 Guedj, E., M. Million, P. Dudouet, H. Tissot-Dupont, F. Bregeon, S. Cammilleri, e D. Raoult. «18F-FDG Brain PET Hypometabolism in Post-SARS-CoV-2 Infection: Substrate for Persistent/Delayed Disorders?» *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30 luglio 2020. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04973-x>.
- 29 M. Karimi-Galougahi, A. Yousefi-Koma, M. Bakhshayeshkaram, N. Raad, e S. Haseli, «18FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19», *Acad Radiol*, vol. 27, n. 7, pagg. 1042–1043, lug. 2020, doi: [10.1016/j.acra.2020.04.030](https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.030).
- 30 Halsey, Richard, Dimitrios Priftakis, Strachan Mackenzie, Simon Wan, Laura M. Davis, David Lilburn, Andrew Thornton, Nikolaos Papatheanasiou, Gopinath Gnanasegaran, e Jamshed Bomanji. «COVID-19 in the Act: Incidental 18F-FDG PET/CT Findings in Asymptomatic Patients and Those with Symptoms Not Primarily Correlated with COVID-19 during the United Kingdom Coronavirus Lockdown». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48, n. 1 (gennaio 2021): 269–81. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04972-y>.
- 31 S. Morbelli *et al.*, «COVID-19 and the brain: impact on nuclear medicine in neurology», *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, pagg. 1–6, lug. 2020, doi: [10.1007/s00259-020-04965-x](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04965-x).
- 32 Kas, Aurélie, Marine Soret, Nadya Pyatigorskaya, Marie-Odile Habert, Adèle Hesters, Loic Le Guennec, Olivier Paccoud, Stéphanie Bombois, Cécile Delorme, e on the behalf of CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. «The Cerebral Network of COVID-19-Related Encephalopathy: A Longitudinal Voxel-Based 18F-FDG-PET Study». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 15 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05178-y>.
- 33 Treglia, Giorgio. «The Role of 18F-FDG PET for COVID-19 Infection: Myth versus Reality». *Clinical and Translational Imaging* 8, n. 3 (1 giugno 2020): 125–26. <https://doi.org/10.1007/s40336-020-00367-z>.
- 34 J. R. Lechien *et al.*, «Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study», *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 277, n. 8, pagg. 2251–2261, ago. 2020, doi: [10.1007/s00405-020-05965-1](https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1).

- 35 S. Saussez, J. R. Lechien, e C. Hopkins, «Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered», *Eur Arch Otorhinolaryngol*, pagg. 1–5, set. 2020, doi: [10.1007/s00405-020-06285-0](https://doi.org/10.1007/s00405-020-06285-0).
- 36 M. Fotuhi, A. Mian, S. Meysami, e C. A. Raji, «Neurobiology of COVID-19», *J Alzheimers Dis*, vol. 76, n. 1, pagg. 3–19, 2020, doi: [10.3233/JAD-200581](https://doi.org/10.3233/JAD-200581).
- 37 M. K. Galougahi, J. Ghorbani, M. Bakhshayeshkaram, A. S. Naeini, e S. Haseli, «Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARS-CoV-2-Induced Anosmia: The First Report», *Acad Radiol*, vol. 27, n. 6, pagg. 892–893, giu. 2020, doi: [10.1016/j.acra.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.002).
- 38 L. S. Politi, E. Salsano, e M. Grimaldi, «Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia», *JAMA Neurol*, vol. 77, n. 8, pagg. 1028–1029, ago. 2020, doi: [10.1001/jamaneurol.2020.2125](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125).
- 39 D. Simmen, H. R. Briner, e K. Hess, «[Screening of olfaction with smell diskettes]», *Laryngorhinootologie*, vol. 78, n. 3, pagg. 125–130, mar. 1999, doi: [10.1055/s-2007-996844](https://doi.org/10.1055/s-2007-996844).
- 40 K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith, e R. S. J. Frackowiak, «Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach», *Human Brain Mapping*, vol. 2, n. 4, pagg. 189–210, 1994, doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.460020402>.
- 41 S. Morbelli *et al.*, «¹⁸F-FDG PET diagnostic and prognostic patterns do not overlap in Alzheimer’s disease (AD) patients at the mild cognitive impairment (MCI) stage», *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 44, n. 12, pagg. 2073–2083, nov. 2017, doi: [10.1007/s00259-017-3790-5](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3790-5).
- 42 C. Foulon *et al.*, «Advanced lesion symptom mapping analyses and implementation as BCBtoolkit», *Gigascience*, vol. 7, n. 3, pagg. 1–17, mar. 2018, doi: [10.1093/gigascience/giy004](https://doi.org/10.1093/gigascience/giy004).
- 43 F. Massa *et al.*, «The role of anterior prefrontal cortex in prospective memory: an exploratory FDG-PET study in early Alzheimer’s disease», *Neurobiol Aging*, vol. 96, pagg. 117–127, dic. 2020, doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2020.09.003](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.09.003).
- 44 X. Meng, Y. Deng, Z. Dai, e Z. Meng, «COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge», *Am J Otolaryngol*, vol. 41, n. 5, pag. 102581, ott. 2020, doi: [10.1016/j.amjoto.2020.102581](https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581).
- 45 A. Diodato *et al.*, «Molecular signatures of neural connectivity in the olfactory cortex», *Nature Communications*, vol. 7, n. 1, Art. n. 1, lug. 2016, doi: [10.1038/ncomms12238](https://doi.org/10.1038/ncomms12238).
- 46 J. Antczak, R. Popp, G. Hajak, J. Zulle, J. Marienhagen, e P. Geisler, «Positron emission tomography findings in obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness treated with continuous positive airway pressure», *J Physiol Pharmacol*, vol. 58 Suppl 5, n. Pt 1, pagg. 25–35, nov. 2007.
- 47 M. Almeria, J. C. Cejudo, J. Sotoca, J. Deus, e J. Krupinski, «Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment», *Brain Behav Immun Health*, vol. 9, pag. 100163, dic. 2020, doi: [10.1016/j.bbih.2020.100163](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163).
- 48 A. J. Aqrabawi e J. C. Kim, «Olfactory memory representations are stored in the anterior olfactory nucleus», *Nature Communications*, vol. 11, n. 1, Art. n. 1, mar. 2020, doi: [10.1038/s41467-020-15032-2](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15032-2).

- 49 L. Christopher, Y. Koshimori, A. E. Lang, M. Criaud, e A. P. Strafella, «Uncovering the role of the insula in non-motor symptoms of Parkinson's disease», *Brain*, vol. 137, n. Pt 8, pagg. 2143–2154, ago. 2014, doi: [10.1093/brain/awu084](https://doi.org/10.1093/brain/awu084).
- 50 M. Haghshomar, M. Dolatshahi, F. Ghazi Sherbaf, H. Sanjari Moghaddam, M. Shirin Shandiz, e M. H. Aarabi, «Disruption of Inferior Longitudinal Fasciculus Microstructure in Parkinson's Disease: A Systematic Review of Diffusion Tensor Imaging Studies», *Front Neurol*, vol. 9, pag. 598, 2018, doi: [10.3389/fneur.2018.00598](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00598).
- 51 A. Gongvatana *et al.*, «White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virus-infected individuals», *J Neurovirol*, vol. 15, n. 2, pagg. 187–195, apr. 2009, doi: [10.1080/13550280902769756](https://doi.org/10.1080/13550280902769756).
- 52 J. Bladowska *et al.*, «Evaluation of early cerebral metabolic, perfusion and microstructural changes in HCV-positive patients: a pilot study», *J Hepatol*, vol. 59, n. 4, pagg. 651–657, ott. 2013, doi: [10.1016/j.jhep.2013.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.008).
- 53 S. G. Kandemirli, A. Altundag, D. Yildirim, D. E. Tekcan Sanli, e O. Saatci, «Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia», *Academic Radiology*, vol. 28, n. 1, pagg. 28–35, gen. 2021, doi: [10.1016/j.acra.2020.10.006](https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.10.006).
- 54 T. Laurendon *et al.*, «Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia», *Neurology*, vol. 95, n. 5, pagg. 224–225, ago. 2020, doi: [10.1212/WNL.0000000000009850](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009850).
- 55 P. J. Magistretti e L. Pellerin, «Astrocytes Couple Synaptic Activity to Glucose Utilization in the Brain», *Physiology*, vol. 14, n. 5, pagg. 177–182, ott. 1999, doi: [10.1152/physiologyonline.1999.14.5.177](https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.5.177).