CONVEGNO ANNUALE AMAMEL

INFINGIMENTI MEDICO-LEGALI

Fabriano, 17-18 dicembre 2021

La valutazione del danno da Covid-19

Fabriano, 18 dicembre 2021

di Andrea Mancini

con Rosy Cotroneo *e* Domenico Furci

amamel Associazione Marchigiana Medicina Legale

FEDERAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI MEDICO-LEGALI ITALIANE ANCILLA MMII IUSITITIAE

SIMLA Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni

SOCIETÀ SCIENTIFICA dei MEDICI LEGALI delle AZIENDE SANITARIE del SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE COMLAS

Prologo

Lo scopo di questa comunicazione è di creare un sistema aperto per lo specialista medico-legale nell'affrontare la valutazione dei postumi della Covid-19.

Si indicano alcune semplici nozioni in tema di origine della infezione, natura lesiva della stessa ed evoluzione clinica della Covid-19.

Si punta l'attenzione sulle *Conseguenze a lungo termine della Covid-19*, altrimenti detta anche *Sindrome post Covid-19*.

Gli effetti a lungo termine non sono ancora del tutto chiariti poiché la morbilità dei processi patologici è ancora da comprendere in maniera completa.

Gli effetti di intensificazione o cambiamenti di una malattia pregressa non sono ancora del tutto definiti.

Si fornisce una bibliografia minima aggiornata sulla tipologia dei postumi permanenti, una valutazione di massima di quelle che sono le sindromi maggiormente presenti nella popolazione e, da ultimo, alcune indicazioni relative ai comuni barèmes medico-legali.

Da ultimo, alcune note su situazioni cliniche particolari che non assurgono a livello di maggiori quadri patologici permanenti ma che potrebbero divenire oggetto di valutazione precipua medico-legale nel prossimo futuro.

Si sottolinea l'importante contributo della dott.ssa Rosy Cotroneo e del dott. Domenico Furci dell'Università degli Studi di Milano.

Capitolo 1

Covid-19 è una pandemia che ha determinato una emergenza di sanità pubblica a carattere internazionale.

Viene determinata dal virus SARS-CoV-2, un coronavirus che ha un periodo di incubazione mediano variabile di 5-6 giorni con un intervallo da 1 a 14 giorni.

Il Coronavirus utilizza il recettore ACE2 (Angiotensin-Converting-Enzyme-2) diffondendosi attraverso l'apparato respiratorio.

Evoluzione

La malattia inizia con sintomi simil-influenzali con possibile sviluppo di polmonite, seguita da infiammazione polmonare, coagulopatia e successivo interessamento extrapolmonare (apparato cardiocircolatorio, fegato, reni, sistema nervoso centrale, milza, cute) per poi arrivare alla fibrosi dell'organo interessato.

I primi sintomi sono caratterizzati da febbre, tosse, dispnea, astenia, mialgia, perdita transitoria di olfatto e gusto, nausea, diarrea, vomito, congiuntivite, laringite.

Le complicazioni più frequenti sono caratterizzate da ARDS, shock, tromboembolie, danno renale e cardiaco acuto, infezioni secondarie.

Definizione Covid-19

Vi sono tre tipologie di stato clinico del paziente: Covid-19 acuta (inferiore alle 4 settimane), Long-Covid-19 sintomatica persistente (tra 4 e 12 settimane), Sindrome post-Covid-19 (sintomi e segni superiori alle 12 settimane).

Il WHO indica questa definizione: *Post COVID-19 condition occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS- CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis. Common symptoms include fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction but also others* and generally have an impact on everyday functioning. Symptoms may be new onset following initial recovery from an acute COVID-19 episode or persist from the initial illness. Symptoms may also fluctuate or relapse over time.*

Il WHO indica anche che *There is no minimal number of symptoms required for the diagnosis; though symptoms involving different organs systems and clusters have been described.*

Numeri della Infezione

1 su 5 sviluppa sintomi che durano più di 5 settimane.

Cause delle sequele della Covid-19

Le cause che contribuiscono a creare sequele della infezione sono da ricercare nel danno cellulare, nella risposta immunitaria abnorme con produzione di citochine infiammatorie, nello stato pro-coagulante.

Capitolo 2

Stato anteriore: trattasi del primo concetto indispensabile ai fini della definizione clinica in termini valutativi medico-legali.

Lo stato anteriore può svolgere ruolo di concausa di lesione e/o di menomazione. In questo ultimo caso possiamo avere menomazioni coesistenti (sistemi organo-funzionali diversi) o concorrenti (stesso sistema organo-funzionale).

Principali stati di comorbidità

Alcune patologie contribuiscono ad una maggiore durata dei sintomi, ad una loro maggiore severità e, in generale, ad una prognosi peggiore. Tra queste indichiamo diabete (meccanismo della condizione iperinfiammatoria del diabete con stato ipercoagulativo, attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, alterazione del sistema nervoso simpatico) (per tramite del recettore ACE2 a livello cardiaco, renale, polmonare e intestinale), le malattie cardiovascolari (maggiore espressione dei recettori ACE2, fattore precipitante condizioni pregresse come episodi ischemici), obesità (aumento resistenza vie respiratorie, riduzione volume polmonare, ostacolo agli scambi di gas, correlazione con altre patologie quali ipertensione, insulinoresistenza, dislipidemia), patologia tumorale (stato di immunosoppressione, chemioterapie, interventi chirurgici), asma (rischio nell'uso dei corticosteroidi, deficit di risposta immunitaria - attivazione dell'IFN delle cellule

polmonari, rischio di complicanze indirette), bpco (sussistenza di stato proinfiammatorio che causa innesco per la tempesta citochinica, ridotta funzionalità polmonare), malattia infiammatoria intestinale, malattia epatica cronica, malattie ematologiche, artrite reumatoide.

Capitolo 3

Visita, ovvero elementi da raccogliere nell'approccio al paziente sospetto con sindrome post Covid-19.

Anamnesi patologica remota

Conferma della storia di Covid-19, stato anteriore (comorbidità)

Anamnesi patologica prossima

Tipologia dei sintomi, tempo di insorgenza degli stessi, incidenza sulla vita quotidiana e lavorativa, etc.

Esami di laboratorio/strumentali

Consigliabile disporre emocromo, funzionalità epatica/renale/tiroidea, PCR, ferritina, peptide natriuretico tipo B, rx torace, test da sforzo, dosaggio della troponina

Visita medico-legale

PA, FC in clino e ortostatismo, parametri polmonari, visita neurologica, etc.

Capitolo 4

Permanenza: siamo in grado di parlare in maniera certa e definitiva dei postumi permanenti da Covid-19? Di seguito un elenco dei principali quadri clinici interessati dalla malattia che si possono presentare al vaglio dello specialista in medicina legale.

Sintomi/Segni generici

Astenia, mialgie, artralgie, acufeni, eruzione cutanea, alopecia, leuconichia, onicolisi

Sintomi/Segni sistema polmonare

Alla TC evidenza di opacità a vetro smerigliato, fibrosi, aumento spessore interstiziale. Disfunzione respiratoria di grado lieve/moderato, riduzione DLCO, embolia polmonare segmentaria, tosse, dispnea. Sussistono due tipologie basate sul Danno Alveolare Diffuso (DAD) ovvero l'Essudativo (caratteristico delle prime fasi dell'infezione) ed il Proliferativo (subentrante dopo 2-3 settimane). Compaiono segni di polmoniti emorragiche necrotizzanti, microtrombi intravascolari la cui combinazione con il DAD risulta responsabile del rapido deterioramento dei casi gravi.

Sintomi/Segni Sistema sensoriale

Anosmia/iposmia e/o ageusia/ipogeusia.

Sintomi/Segni Sistema neuro-psichico

Depressione, deflessione del tono dell'umore, insonnia, deficit della concentrazione, ansia, cefalea, ptds, sindrome ossessivo-compulsiva, deterioramento cognitivo, deficit mnesici, disturbi del sonno, parestesie periferiche (intorpidimento, sensazione di punture di spillo), vertigini, comportamento suicidario. In particolare le sequele neuro-psichiche sembrano dovute a disregolazione del sistema immunitario, trombosi microvascolari, effetti iatrogeni dei farmaci, impatto sociale della infezione.

Sintomi/Segni Sistema cardio-vascolare

Alla RM evidenza di tessuto cicatriziale, ipertensione, trombo intracardiaco, fistola arterovenosa trombizzata, ictus ischemico, miocardite, dolore toracico, palpitazioni, aritmie, disfunzioni del sistema nervoso autonomico

Sintomi/Segni Sistema renale

Danno renale acuto.

Sintomi/Segni Sistema digerente/metabolico

Nausea, diarrea, dolori addominali, chetoacidosi diabetica, tiroidite subacuta, sindrome dell'intestino irritabile, linfopenia, demineralizzazione ossea, aggravamento del diabete, alterazione del microbioma intestinale, malnutrizione.

Capitolo 5

Strumentali: quali esami strumentali disporre per accertare la sussistenza e la gravità dei quadri permanenti dalla Covid-19?

Segni polmonari

TC torace, spirometria, DLCO

Segni cardiaci

RM cardiaca con mdc, prova da sforzo, ecocardiogramma, ECG

Segni renali

Creatinina sierica, diuresi, proteinuria, volume di filtrazione glomerulare, natriemia

Capitolo 6

Terapia: quali forme di terapia sono da considerare nel novero della valutazione del danno permanente da Covid-19?

Farmaci

Anticoagulanti orali, eparina a basso peso molecolare, corticosteroidi, betabloccanti, farmaci per cefalea

Terapie fisiche

Terapie riabilitative polmonari, psicoterapia, terapia alimentare

Accertamenti specialistici, di laboratorio e strumentali

Visita pneumologica con spirometria, visita cardiaca, visita nefrologica, visita diabetologica, visita endocrinologica
Saturimetro
TC torace, ecocardiogramma
Test del cammino

Capitolo 7

Bambini, ovvero la MIS-C.

MIS-C

La sindrome multisistemica infiammatoria dei bambini e degli adolescenti viene definita come la presenza nella popolazione al di sotto dei 21 anni di: febbre, marker infiammatori elevati, disfunzioni organiche multiple, recente o intercorrente diagnosi di SARS-CoV-2, esclusione di altre cause. Si presenta con febbre, dolore addominale, vomito, diarrea, rash cutaneo, lesioni mucocutanee, ipotensione, compromissione cardiaca e neurologica.

Viene raccomandatala ecografia seriale ed RM cardiaca unitamente al monitoraggio cardiologico.

Capitolo 8

Evoluzione ovvero segni e sintomi che caratterizzano la sindrome post-Covid (short-term) e la sindrome long-Covid (long-term)[1].

Table 2. Classified long-COVID and Post-COVID symptoms summarized as per human body system.

System	Symptoms	Post-COVID	Long-COVID
Audio vestibular	Ageusia	X	
	Anosmia	X	
	Hyposmia	X	
	Hearing Loss	X	
Cardiovascular	Myocarditis	X	
	Heart Failure	X	
	Myocardial Hypertrophy	X	
	Mild to severe coronary artery atherosclerosis	X	X
	Focal myocardial fibrosis		X
	Acute myocardial infarction Type I		X
	Acute myocardial infarction Type II		X
	Cardiogenic shock	X	
	Arrhythmia	X	
	Pericardial disease	X	
	Takotsubo syndrome		X
	Chronic heart disease		X
	Severe coronary artery		X
Dermatological	Psoriasis		X
	Systemic Lupus Erythematosus		X
	Vasculitis		X
	Dermatomyositis		X
	Chronic rheumatological disease		X
Gastrointestinal	Diarrhea	X	
	Nausea	X	
	Vomit	X	
	Abdominal pain	X	
	Anorexia	X	
	Acid reflux	X	
	Gastrointestinal bleeding	X	
	Lack of appetite	X	
	Constipation	X	
	Changes in the lung-intestine-brain axis		X
	Changes in the intestinal flora		X
	Disorders and disintegration of intestinal microorganisms		X
	Microbiota dysbiosis		X
	Dysfunction of intestinal metabolites		X
Hematological	Breakdown of hemostasis	X	
	Endoteliitis	X	
	Disseminated intravascular coagulation	X	
	Prothrombotic phenotype	X	
	Coagulative disease	X	
Hepatic	Alteration of inflammatory biomarkers of liver damage	X	

1 https://www.mdpi.com/1999-4915/13/4/700

Table 2. *Cont.*

System	Symptoms	Post-COVID	Long-COVID
	Macro and micro thromboembolic	X	
Immune system	Secondary autoimmune symptoms associated with immunosuppression	X	
	Vascular inflammation and myocarditis	X	
	Guillain-Barret syndrome	X	
	Motor paralysis	X	
	Rheumatoid arthritis	X	
	Arthralgia	X	
	Myalgia	X	
	Weakness	X	
	Kawazaki disease	X	
Mental Health	Depression	X	
	Panic syndrome	X	
	Anxiety	X	
	Stress	X	
	Psychiatric disorders	X	
	Anguish	X	
	Insomnia	X	
	Negative psychosocial effects	X	
	Panic Syndrome	X	
Nervous system	Headaches	X	
	Spasms	X	
	Convulsions	X	
	Confusion	X	
	Visual impairment	X	
	Nerve pain	X	
	Dizziness	X	
	Conscience problems	X	
	Nausea	X	
	Vomiting	X	
	Hemiplegia	X	
	Ataxia	X	
	Stroke (AVC)	X	
	Cerebral hemorrhage	X	
	Nonspecific neurological symptoms		
	Epileptic seizures		X
	Myalgia		X
	Anti-N-Methyl-D-Aspartate encephalitis (rNMDA)		X
	Atypical postpartum reversible encephalopathy syndrome	X	
Renal	Renal disfunction	X	
	Renal systemic microangiopathy with micro-thrombosis	X	
Pulmonary	Pulmonary infarction	X	
	Pulmonary Hemorrhage	X	

Table 2. *Cont.*

System	Symptoms	Post-COVID	Long-COVID
	Respiratory failure	X	
	Pulmonary thromboembolism	X	
	Pulmonary embolism	X	
	Pneumonia	X	
	Secondary bronchopneumonia	X	X
	Pulmonary vein thrombosis	X	
	Post-viral pulmonary fibrosis	X	X
	Chronic respiratory failure	X	X
	Dyspnea	X	
	Cough	X	
	Chest pain	X	
	Hemptysis	X	
Skeletomuscular	Dermatomyositis		X
	Generalized weakness		X
	Fatigue		X
	Muscle fiber atrophy		X
	Extensive myalgia		X
	Muscle dysfunction		X
	Deficit in muscle strength and endurance		X
	Generalized muscle atrophy		X
	Sporadic and focal necrosis of muscle fibers		X
	Neuronal demyelination		X

Capitolo 9

Danno biologico, ovvero menomazione **permanente** e/o temporanea all'integrità psico-fisica della persona, comprensiva degli aspetti personali dinamico-relazionali, passibile di accertamento e di valutazione medico-legale ed indipendente da ogni riferimento alla capacita di produrre reddito.

Danno biologico temporaneo

Trattasi del periodo nel quale il paziente aveva una disfunzione evolutiva (malattia) per cui non è stato in grado di svolgere del tutto o in parte le sue attività quotidiane.
Tale periodo va frazionato al 100%, 75%, 50% e 25%.

Danno biologico permanente

Trattasi della inemendabile compromissione della integrità psicofisica del paziente valutata in centesimi.

Barèmes valutativi

Abbiamo a disposizione le le tabelle Inail ex DM 38/2000, le linee guida Ronchi-Mastroroberto-Genovese del 2015, linee guida elaborate dalla Simla nel 2016.

Quali voci utilizzare?

(vedi tabelle in calce)

Capitolo 10

Case report, ovvero casi particolari di postumi da covid e tematiche ancora aperte.

Pancreatite acuta, diabete insipido centrale, polifagia

Pneumatocele necrotizzante bilaterale (enterobacter aerogenes e pseudomonas aeruginosa), malattia polmonare bollosa, mucormicosi della parete toracica

Sindrome infiammatoria multisistemica negli adulti (MIS-A) e nei bambini (MIS-C)

Dissezione della arteria carotide

Morfea pansclerotica (sclerosi cutanea diffusa), pseudoperniosi

Encefalopatia di Wernicke, malattia cerebrovascolare acuta, miosite, sindrome di Guillain-Barré, parkinsonismo acuto secondario, paralisi bilaterale del nervo facciale, neuromielite ottica, Piede cadente bilaterale da danno del nervo sciatico e peroneo

Malattia di Peyronie (disfunzione erettile), sindrome anale senza riposo

Differenze di genere

Aumento dei tassi di disfunzione sistemica e scompenso cardiaco, di ipertensione polmonare secondaria a tromboembolia venosa

Analisi dei casi di aumento delle procedure di ablazione e/o posizionamento di cardioverter/defibrillatori

TABELLE VALUTATIVE

SISTEMA NERVOSO E ORGANI DI SENSO

Menomazione	**Ronchi, Mastroroberto, Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
Sindrome prefrontale psico-organica– forma lieve a) Sindrome disesecutiva *All'esame neuropsicologico formale: distraibilità / turbe concentrazione, ricorrenti piccole dimenticanze/ inefficienze di memoria di lavoro, supervisione attentiva e memoria prospettica, lieve rallentamento ideativo; eventualmente associata a disordini emotivi di lieve entità (impulsività, astenia, disinteresse, rinunciatarietà, affaticabilità)* b) Sindrome comportamentale *Demotivazione, disinteresse, depressione, ansia, impulsività, reazioni di intolleranza, astenia/affaticabilità, turbe del ritmo sonno/ veglia in un quadro cognitivo complessivo esente da deficit/disfunzioni di particolare rilievo all'esame neuropsicologico formale*	**10-20** **10-15** **16-20**	**10-20**	
Sindrome prefrontale psico-organica non grave			Fino a 20
Sindrome prefrontale psico-organica grave o severa			>20
Sindrome prefrontale – forma moderata		**21-35**	
Sindrome prefrontale – forma grave		**36-60**	
Sindrome prefrontale – forma gravissima		**61-80**	

Sindrome prefrontale psico-organica – forme medio-gravi a) Sindrome disesecutiva *All'esame neuropsicologico formale: disfunzioni del sistema esecutivo, eventualmente associate a disfunzioni emotivo-comportamentali di entità lieve-moderata* b) Sindrome comportamentale *Disfunzioni di moderata entità, eventualmente associati a deficit cognitivi/disesecutivi da lievi a moderato, con impoverimento dell'intelligenza emotiva/adattativa* Sindrome frontale – forma grave *Gravi disordini cognitivi e comportamentali da danno massivo cortico-sottocorticale plurisistemico, con particolare interessamento dei circuiti fronto-temporo-limbici* Sindrome frontale-forma gravissima *Gravi disordini cognitivi e comportamentali da danno massivo cortico-sottocorticale plurisistemico, con particolare interessamento dei circuiti fronto-temporo-limbici. Deficit cognitivi e comportamentali gravissimi: non eseguibile l'esame neuropsicologico psicometrico formale*	**21-50** **21-35** **36-50** **51-80** **81-100**		
Disturbo neuro-cognitivo Stadio 1 – CDR 0-0,5 (memoria adeguata/lieve smemoratezza, orientamento adeguato, risoluzione problemi adeguata/dubbia compromissione, attività sociale indipendente/dubbia compromissione, vita domestica e hobby adeguati/lievemente compromessi, cura personale adeguata/facilitazione) normale/ demenza dubbia		**1-10**	

Disturbo neuro-cognitivo Stadio 2 – CDR 1 (media smemoratezza, orientamento nel tempo difficoltoso, difficoltà moderate nella risoluzione problemi, attività sociale indipendente solo in cose semplici, lieve compromissione vita domestica e hobby, aiuta per vestirsi, lavarsi) demenza lieve		**11-25**	
Disturbo neuro-cognitivo Stadio 3 – CDR 2 (severa smemoratezza, disorientamento temporale e a volte spaziale, difficoltà severa nella risoluzione problemi, attività sociale indipendente solo in cose semplici, compromissione severa vita domestica e hobby, molta assistenza per vestirsi, lavarsi) demenza moderata		**26-45**	
Disturbo neuro-cognitivo Stadio 4 – CDR 3 (grave smemoratezza, orientamento solo personale, incapace nella risoluzione problemi, non indipendente fuori casa, nessuna funzionalità fuori dalla propria camera, molta assistenza per vestirsi, lavarsi e incontinenza urinaria) demenza grave		**46-80**	
Disturbo neuro-cognitivo Stadio 5 – CDR 4-5 (severo deficit linguaggio e comprensione, non riconosce familiari, non deambula autonomamente, non si alimenta da solo, problemi vescicali/intestinali fino a assistenza totale, in stato vegetativo, allettato, incontinente) demenza		**81-100**	
Deterioramento mentale – stati deficitari semplici sostenuti da lesioni del tessuto cerebrale con evoluzione in atrofia cerebrale	**20-50**		Fino a 50
Deterioramento mentale generale fino alla demenza totale	**>50**		
Deterioramento mentale generale			>50
Emiattenzione spaziale (neglect)	**10-20**		

Aprassia	**10-20**		
Agnosia	**10-20**		
Deficit mnesico materiale-specifico	**5-15**		
Sindrome amnesica – disturbo lieve Sindrome amnesica – disturbo moderato Sindrome amnesica – disturbo grave	**5-15** **25-50** **51-100**		
Afasia non fluente (motoria o dell'area di Broca) sfumata			Fino a 10
Afasia motoria o dell'area di Broca, forma lieve	**10-20**	**10-20**	Fino a 20
Afasia motoria o dell'area di Broca, forma media		**21-35**	Fino a 30
Afasia motoria o dell'area di Broca, dalla forma media alla forma grave	**21-45**		
Afasia motoria o dell'area di Broca, forma grave		**36-45**	Fino a 45
Afasia fluente (senso-percettiva o dell'area di Wernicke) sfumata forma lieve forma media forma grave Afasia senso-percettiva o dell'area di Wernicke fluente livello 4 livello 3 livello 2 livello 1	**10-20** **21-45** **46-60**	**10-20** **21-40** **41-60**	Fino a 20 Fino a 35 Fino a 45 Fino a 65
Afasia globale forma lieve forma media forma grave			Fino a 65 >80

Afasia globale, forma da media a grave (fino alla impossibilità di comprendere il linguaggio parlato)	**60-80**		**61-75**			
Dislessia con deficit incompleto alla lettura	**15-20**		**5-15**			
Alessia con totale incapacità alla lettura	**35**		**26-35%**			
Emisomatoagnosia forma lieve forma media forma grave	**20-30** **31-40** **41-60**					
Sindrome piramidale con deficit minimo di forza	**8-10**					
Emisindrome deficitaria motoria con apprezzabile deficit degli arti Emisindrome deficitaria motoria con apprezzabile deficit degli arti con difficoltà ai movimenti della mano Emiparesi caratterizzata da deambulazione con appoggio, ipostenia dell'arto superiore e grave difficoltà ai movimenti fini della mano	**D** **20-25** **30-35** **55**		**Nd** **15-20** **20-55** **50**			
Atassia che renda difficile la deambulazione, senza disturbi sfinteriali	**20**					
Emiplegia flaccida			**D** **85**	**Nd** **80**	85	
Emiplegia spastica con possibilità di deambulare con appoggio, ma con arto superiore funzionalmente perduto	**D** **75**	**Nd** **70**	**D** **75**		Fino a 75	
Monoplegia arto superiore					D 58	Nd 48

Monoplegia flaccida dell'arto superiore Monoparesi dell'arto superiore con medio deficit di forza ed impossibilità ai movimenti fini della mano Monoparesi dell'arto superiore con lieve deficit di forza e notevole compromissione dei movimenti fini della mano	**D** **60** **40** **30**	**Nd** **55** **36** **27**	**D** **60** **40** **30**		
Monoparesi dell'arto superiore con grave deficit di forza e notevole compromissione dei movimenti fini della mano				D a 50	Nd a 40
Monoparesi dell'arto inferiore a seconda del deficit di forza e della compromissione deambulatoria				25-35	
Emiparesi con grave deficit di forza, deambulazione con appoggio, perdita o grave difficoltà ai movimenti fini della mano dominante			**51-65**	Fino a 60	
Emiparesi con medio deficit di forza, possibilità di deambulazione senza appoggio, difficoltà ai movimenti fini della mano dominante			**21-50**	Fino a 35	
Emiparesi con minimo deficit di forza e sfumati segni piramidali			**10-20**	Fino a 8	
Monoplegia arto inferiore				55	
Monoplegia flaccida di un arto inferiore Monoparesi dell'arto inferiore con moderato deficit di forza, andatura falciante e possibile solo con appoggio Monoparesi dell'arto inferiore con lieve deficit di forza, andatura di tipo falciante ma possibile senza appoggio		**55** **35** **25**	**55** **25-35** **15-25**		

Riduzione dell'olfatto fino alla perdita totale	**≤ 8**		
Iposmia da lieve a moderata		**6-10**	
Iposmia grave fino all'anosmia		**11-15**	
Disturbi della funzione olfattiva con residua capacità funzionale			Fino a 5
Anosmia vera			8
Riduzione isolata del gusto fino alla perdita totale	**≤ 5**		Fino a 5
Ipoageusia e disgeusia		**1-7%**	
Ageusia		**8%**	

APPARATO RESPIRATORIO

Menomazione	**Ronchi, Mastroroberto, Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
Disfonia lieve	**5-9**		
Disfonia di media gravità (intensità della voce costantemente e considerevolmente ridotta per cui il soggetto deve sforzarsi per conferire comprensibilità alle sue parole)	**10-25**		
Disfonia severa fino alla perdita completa della voce	**26-35**		
Perdita di un polmone, a seconda del danno alla funzione respiratoria, ma con esclusione di eventuale danno cardio-circolatorio	**25-40**	**25-40**	
Esiti di exeresi polmonare segmentaria fino alla lobectomia, a seconda del danno respiratorio e della estensione della amputazione	**10-18**		
Esiti di exeresi polmonare segmentaria o atipica, in assenza o con sfumata ripercussione funzionale		**3-8**	Fino a 8
Esiti di exeresi lobare, in assenza o con sfumata ripercussione funzionale			Fino a 12
Esiti di exeresi polmonare totale monolaterale			Fino a 25
Danno anatomico (a tipo: placche pleuriche; ovvero esiti di processo specifico; esito di scissuriti) in assenza o con sfumata ripercussione funzionale			Fino a 5
Danno anatomico riferibile a nodulazioni parenchimali, in assenza o con sfumata ripercussione funzionale, a seconda dell'estensione			Fino a 6
Ispessimenti pleurici basali con obliterazione del seno ed ipomobilità monolaterale, o placche pleuriche fibro-calcifiche		**2-5**	

Ispessimenti pleurici basali con obliterazione del seno ed ipomobilità bilaterale, o placche pleuriche fibro-calcifiche		**4-8**	
Esiti di pleurectomia mono- o bilaterale		**5-10**	
Esiti aderenziali pleurici o nodulazione parenchimale, in assenza di deficit apprezzabili mediante prove di funzionalità respiratoria	**2-6**		
Tracheotomia con cannula a permanenza, compreso il danno estetico, ma con esclusione di eventuali deficit respiratori	**15**	**15**	
Esiti di laringectomia con turbe medie della meccanica ventilatoria e fonatoria, compreso il pregiudizio estetico	**40**	**30-40**	

Menomazione	**Ronchi, Mastroroberto, Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
Pneumopatie ostruttive con insufficienza respiratoria lieve con indice FEV1: -25% -35% -40%	**6** **11** **15**	**5-10**	6 11 15 (Fino a 15)
Pneumopatie ostruttive con insufficienza respiratoria media con indice FEV1: -45% -55% -60%	**20** **33** **40**	**11-25**	20 33 40 (Fino a 40)

Pneumopatie ostruttive con insufficienza respiratoria grave con Indice FEV1 ridotto a meno di 1/3 e contestuale compromissione anche degli altri indici Dispnea stadio IV Complicanze extrapolmonari in parziale compenso Ipossiemia con riduzione della PaO_2 intorno al 55% del valore normale	**≤60**	**26-50**	Fino a 60
Pneumopatie ostruttive con insufficienza respiratoria severa con Indice FEV1 ridotto a meno del 70%, con contestuale compromissione anche degli altri indici Dispnea stadio V Complicanze extrapolmonari, a seconda della gravità Ipossiemia con PaO_2 ridotta per oltre il 55% rispetto al valore normale Ipercapnia (>50 mmHg) Ossigenoterapia a permanenza	**>60**	**51-90**	> 60

Menomazione	**Ronchi, Mastroroberto, Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
Pneumopatie restrittive con insufficienza respiratoria lieve con indice FVC: -25% -35% -40%	 **6** **11** **15**	**5-10**	 6 11 15 (Fino a 15)
Pneumopatie restrittive con insufficienza respiratoria media con indice FVC: -45% -50% con contestuale compromissione anche degli altri indici	 **25** **40**	**11-25**	 25 40 (Fino a 40)
Pneumopatie restrittive con insufficienza respiratoria grave con Indice FVC ridotto a meno del 50%, con contestuale compromissione anche degli altri indici Complicanze extrapolmonari in parziale compenso Ipossiemia con PaO_2 intorno al 55% del valore normale di riferimento	**≤60**	**26-50**	Fino a 60

Pneumopatie restrittive con insufficienza respiratoria severa con Indice FVC ridotto a meno di 1/3 con contestuale compromissione anche degli altri indici Dispnea stadio V Complicanze extrapolmonari, a seconda della gravità Ipossiemia con PaO_2 ridotta per oltre il 55% rispetto al valore normale di riferimento Ipercapnia (>50 mmHg) Ossigenoterapia a permanenza	**>60**	**51-90**	> 60

Menomazione	**Responsabilità civile**	INAIL 38/00
Interstiziopatie pure con insufficienza respiratoria lieve con indice DLCO: -25% -35% -40%	**6** **11** **15**	6 11 15 (Fino a 15)
Interstiziopatie pure con insufficienza respiratoria media con indice DLCO: - 45% - 50% con contestuale compromissione anche degli altri indici	**25** **40**	25 40 (Fino a 40)

Interstiziopatie pure con insufficienza respiratoria grave con Indice DLCO ridotto a meno del 50%, con contestuale compromissione anche degli altri indici Complicanze extrapolmonari in parziale compenso Ipossiemia con PaO_2 intorno al 55% del valore normale di riferimento	**≤60**	Fino a 60
Interstiziopatie pure con insufficienza respiratoria severa con Indice DLCO ridotto a meno di 1/3 con contestuale compromissione anche degli altri indici Dispnea stadio V Complicanze extrapolmonari, a seconda della gravità Ipossiemia con PaO_2 iridotta per oltre il 55% rispetto al valore normale Ipercapnia (>50 mmHg) Ossigenoterapia a permanenza	**>60**	> 60

APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO

Menomazione	**Ronchi, Mastroroberto, Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
Cardiopatie riconducibili alla I classe NYHA con frazione di eiezione >50%	**≤ 9**	**5-10**	Fino a 10
Cardiopatie riconducibili alla II classe NYHA con frazione di eiezione fra 50%e 40%	**10-30**	**11-30**	11-30
Cardiopatie riconducibili alla III (a) classe NYHA con frazione di eiezione fra 39% e 30%	**31-60**	**31-60**	31-60
Cardiopatie riconducibili alla III (b) classe NYHA con frazione di eiezione <30%	**61-80**	**61-80**	61-70
Cardiopatie riconducibili alla classe IV NYHA			>70
In caso di cardiopatia ischemica già trattata con intervento di rivascolarizzazione, alla percentuale calcolabile sulla verifica funzionale andrà aggiunto un ulteriore valore a seconda che sia stata effettuata una angioplastica percutanea o un by-pass.	**>80** **5-10**	**81-90**	
In caso di valvulopatia cardiaca già trattata chirurgicamente con impianto di protesi, alla percentuale calcolabile sulla verifica funzionale andrà aggiunto un ulteriore valore, a seconda dei disturbi e degli esiti cicatriziali legati alla toracotomia	**10-15**		
Coronaropatia lieve (I classe NYHA)		**11-30**	
Coronaropatia moderata (II classe NYHA)		**31-60**	
Coronaropatia grave (III classe NYHA)		**61-80**	
Coronaropatia gravissima (IV classe NYHA)		**81-90**	

Esiti aderenziali parziali di pericardite, con modesta riduzione della cavità virtuale, senza o con sfumati disturbi funzionali Esiti anatomici di pericardite o pericardiectomia senza disturbi funzionali di rilievo	**2-9**		Fino a 8
Disturbi del ritmo e/o della conduzione di significato clinico-patologico ma non richiedenti trattamento farmacologico Disturbi del ritmo e/o della conduzione complessi controllabili con trattamento farmacologico Disturbi del ritmo e/o della conduzione complessi controllabili con impianto di pacemaker Disturbi del ritmo e/o della conduzione complessi controllabili con trattamento farmacologico e/o impianto di pacemaker Disturbi del ritmo e/o della conduzione persistenti nonostante trattamento farmacologico o impianto di pacemaker, a seconda della complessità del disturbo residuo e della riconducibilità alla classificazione NYHA di cui sopra	**10-15** **20** **≥ 30**		Fino a 5 Fino a 10 Fino a 45

Ipertensione arteriosa non complicata e controllata con trattamento dietetico o farmacologico			Fino a 5
Ipertensione arteriosa ben controllata dalla terapia farmacologica o dietetica, in assenza di alterazioni cardiache, renali o di altri organi	**≤ 5**		Fino a 10
Ipertensione arteriosa controllata dalla terapia farmacologica o dietetica, ma con necessità di periodici aggiustamenti del trattamento e manifestazioni soggettive, in assenza di alterazioni cardiache, renali o di altri organi	**6-15**		
Ipertensione arteriosa con ipertrofia ventricolare sinistra ecocardiograficamente apprezzabile, alterazioni del fondo oculare di 1° e 2° grado e/o iniziale insufficienza renale	**16-25**		Fino a 25
Ipertensione arteriosa con ipertrofia ventricolare sinistra, alterazioni del fondo oculare di 3° grado, insufficienza renale moderata			Fino a 40
Ipertensione arteriosa con ipertrofia ventricolare sinistra, alterazioni del fondo oculare di 3° grado, insufficienza renale da moderata a grave			
Ipertensione arteriosa con ipertrofia ventricolare sinistra, alterazioni del fondo oculare di 3° grado, insufficienza renale grave	**40-50**		
Ipertensione arteriosa maligna, a seconda dell'interessamento sistemico			Fino a 50
			>50
	≥ 51		

Ipertensione stadio I (dieta)		**5-10**	
Ipertensione stadio II (trattamento farmacologico)		**11-25**	
Ipertensione stadio III (ipertrofia ventricolare sinistra moderata, iniziale riduzione filtrato glomerulare)		**26-40**	
Ipertensione stadio IV (ipertrofia ventricolare sinistra severa, angina sotto sforzo, riduzione filtrato glomerulare a 30-60 ml/min e proteinuria)		**41-60**	
Ipertensione stadio V (FE<30%, sintomi francamente ischemici, insufficienza renale e proteinuria non selettiva, danni vascolari fino alla ipertensione maligna)		**61-80**	

APPARATO URINARIO

Menomazione	**Ronchi, Mastroroberto, Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
Perdita di un rene, con rene superstite normofunzionante	**15**	**15**	18
Perdita di un rene, in presenza di patologie sistemiche comportanti concreti aumenti del rischio per la funzionalità renale residua (ad es: ipertensione arteriosa, diabete mellito, endocrinopatie e malattie metaboliche)		**16-25**	
Perdita di entrambi i reni con trattamento dialitico		**71-90**	Fino a 75
Evidenza di malattia renale (proteinuria; presenza di sedimento patologico, evidenze ecografiche di anomalie anatomiche) con VFG >90 o clearance della creatinina >80 ml/min	**≤9**		
Sindrome nefrosica (proteinuria >3 g/die, ipoprotidemia, edemi, iperlipidemia, ipercolesterolemia, lipiduria, ipercoagulabilità, anemia, aumentata suscettibilità alle infezioni, etc)		**20-40**	

Insufficienza renale cronica con clearance della creatinina fra 60 e 80 ml/min, a seconda dei livelli di creatininemia e di azotemia Insufficienza renale cronica con clearance della creatinina fra 40 e 60 ml/min, a seconda dei livelli di creatininemia, di azotemia e anemia Insufficienza renale cronica con clearance della creatinina fra 20 e 40 ml/min, a seconda dei livelli di creatininemia, di azotemia, di proteinuria e di pressione arteriosa Insufficienza renale con necessità di trattamento dialitico, a seconda dei disturbi Trapianto renale, a seconda della funzionalità renale e delle manifestazioni secondarie alla terapia adottata	**10-20** **21-35** **36-60** **>60** **30-60**	**16-25** **26-40** **41-70** **71-90**	
Insufficienza renale di lieve entità (clearance della creatinina fra 80 e 60 ml/min) Insufficienza renale di moderata entità (clearance della creatinina fra 59 e 46 ml/min) Insufficienza renale di grave entità (clearance della creatinina fra 45 e 16 ml/min) Insufficienza renale di severa entità (clearance della creatinina <15 ml/min)			Fino a 10 Fino a 25 Fino a 40 >50

Insufficienza renale di lieve entità (clearance della creatinina fra 90 e 60 ml/min) Insufficienza renale di moderata entità (clearance della creatinina fra 59 e 30 ml/min) Insufficienza renale di severa entità (clearance della creatinina fra 29 e 15 ml/min) Insufficienza renale terminale o uremia (clearance della creatinina <15 ml/min)		**16-25** **26-40** **41-70** **71-90**	
Idronefrosi unilaterale, a seconda dei disturbi funzionali			Fino a 25

APPARATO DIGERENTE

Menomazione	**Ronchi, Mastroroberto, Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
Stenosi esofagee classe I: restringimento esofageo di lieve entità con minima e saltuaria difficoltà a deglutire cibi solidi e che non necessita di un regime dietetico particolare né di dilatazioni	**≤9**	**5-10**	
Stenosi esofagee (classe II): restringimento esofageo di media entità con difficoltà a deglutire cibi solidi e dolore toracico intermittente	**10-20**	**11-25**	
Stenosi esofagee (classe III): marcata difficoltà a deglutire cibi solidi e semiliquidi; sono necessari un regime dietetico rigido e dilatazioni saltuarie; la disfagia costante è ovviabile solo con manovre posturali; rientra in questo gruppo l'acalasia	**21-35**	**26-40**	
Stenosi esofagee (classe IV): disfagia completa e conseguente necessità di alimentazione liquida, perdita di peso con gravi ripercussioni sullo stato generale e sulle attività quotidiane; necessità di dilatazioni frequenti	**36-60**	**41-60**	
Stenosi esofagea di grado moderato con alterazione del transito e necessità di adeguato regime alimentare, senza ripercussioni sullo stato nutrizionale generale, a seconda del grado di disfagia			Fino a 10
Stenosi esofagea marcata con ripercussioni sullo stato nutrizionale generale, necessità di trattamento terapeutico e di alimentazione semiliquida			Fino a 20
Stenosi esofagea serrata e disturbi funzionali conseguenti			Fino a >55

Patologia gastrica e intestinale flogistica e/o stenotica e/o da resezione (comprensiva del danno anatomico), a seconda del tratto, con sintomi e segni saltuari senza ripercussione sullo stato generale, richiedente trattamento dietetico e/o farmacologico, senza palese limitazione delle attività ordinarie e usuali			Fino a 8
Patologia gastrica e intestinale flogistica e/o stenotica e/o da resezione (comprensiva del danno anatomico), a seconda del tratto con sintomatologia intermittente, apprezzabile nelle fasi di acuzie, non condizionanti funzioni di assorbimento ed escretorie, con opportunità di trattamento medico e cautele igieniche costanti, con apprezzabile e concreta limitazione di alcune delle attività ordinarie ed usuali			Fino a 15
Patologia gastrica e intestinale flogistica e/o stenotica e/o da resezione (comprensiva del danno anatomico), a seconda del tratto con sintomatologia subcontinua, ripercussione sullo stato generale ed eventuale perdita di peso, richiedente necessità di trattamento farmacologico, dietetico e cautele igieniche, interferenza sulle attività ordinarie superiore a quella della classe precedente			Fino a 25
Patologia gastrica e intestinale flogistica e/o stenotica e/o da resezione (comprensiva del danno anatomico), a seconda del tratto, con sintomi e segni continui di grado moderato, compromissione dello stato generale e perdita di peso intorno al 20% rispetto a quello usale per il soggetto e comunque al di sotto di quello ideale, necessità di trattamento medico e/o chirurgico, limitazione concreta delle attività ordinarie ed usuali			Fino a 40

Patologia gastrica e intestinale flogistica e/o stenotica e/o da resezione (comprensiva del danno anatomico), a seconda del tratto, con sintomi e segni continui continui di entità severa, rilevante perdita di peso comunque superiore ai livelli della classe precedente, trattamento medico e/o chirurgico non efficace, conservazione dell'autonomia gestionale e relazionale nel contesto di una concreta e grave limitazione delle attività svolte dal soggetto			Fino a 55
Patologia gastrica e intestinale flogistica e/o stenotica e/o da resezione (comprensiva del danno anatomico), a seconda del tratto, severa compromissione dello stato generale conseguente alla alterazione delle funzioni gastro-intestinale, inefficacia dei trattamenti medici e/o chirurgici, dimagrimento non altrimenti controllato, riflessi sull'autonomia personale del soggetto e/o con obbligata degenza a letto e/o con impossibilità allo svolgimento delle attività minime relazionali			>55
Esofagectomia al terzo superiore con ricostruzione chirurgica (anastomosi su stomaco tubulizzato o con altre metodiche), a seconda dello stato nutrizionale, della capacità di assumere cibo e dei disturbi dell'alvo	**30-60**		
Stenosi esofagee (classe V): ostruzione serrata che richiede una gastrostomia o l'applicazione di una protesi; l'alimentazione per os è impedita con necessità di nutrizione parenterale; le ripercussioni sullo stato generale e sulle attività quotidiane sono gravissime	**>60**	**61-75**	
Esofagiti	Riferirsi per analogia valutativa a stenosi esofagee		
Sindrome aderenziale peritoneale con sintomi saltuari, richiedente trattamento medico occasionale e senza alterazioni dell'assorbimento	**≤ 5**		

Tratto gastro-enterico (classe I): patologia stenotica e/o da resezione, comprensiva del danno anatomico, con sintomi saltuari e opportunità di trattamento medico ma senza alterazioni dell'assorbimento	**10-15**	**5-10**	
Tratto gastro-enterico (classe II): patologia stenotica e/o da resezione, comprensiva del danno anatomico, con sintomi subcontinui e necessità di trattamento medico e dietetico. Ripercussioni sullo stato generale e modesto calo ponderale (<20%)	**16-25**	**11-25**	
Tratto gastro-enterico (classe III): patologia stenotica e/o da resezione, comprensiva del danno anatomico, con sintomi moderati ma continui e necessità di trattamento medico e dietetico. Ripercussioni sullo stato generale e calo ponderale del 20 %	**26-40**	**26-40**	
Tratto gastro-enterico (classe IV): patologia stenotica e/o da resezione, comprensiva del danno anatomico, con sintomi rilevanti e costanti e inefficacia del trattamento medico e dietetico. Ripercussioni gravi sullo stato generale e calo ponderale >20%	**41-60**	**41-60**	
Tratto gastro-enterico (classe V): patologia stenotica e/o da resezione, comprensiva del danno anatomico, con sintomi rilevanti e costanti e inefficacia del trattamento medico e dietetico. Ripercussioni gravissime sullo stato generale, calo ponderale inarrestabile. Impossibilità a svolgere la maggior parte delle attività	**>60**	**61-75**	
Ano preternaturale, a seconda della localizzazione e dei disturbi secondari locali	**35-40**		
Ano preternaturale, a seconda della malattia di base			Fino a 40

DANNO PSICHICO

Menomazione	**Ronchi, Mastroroberto, Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
Disturbo somatoforme indifferenziato lieve o disturbo dell'adattamento cronico lieve	**<5**		
Disturbo somatoforme indifferenziato da moderato a grave o disturbo dell'adattamento cronico da moderato a grave	**6-10**		
Disturbo d'ansia generalizzato; disturbi da attacchi di panico; fobie – forme lievi	**10-15**	**11-15**	
Disturbo d'ansia generalizzato; disturbi da attacchi di panico; fobie – forme da lieve a moderata o lieve complicata	**16-20**	**16-20**	
Disturbo d'ansia generalizzato; disturbi da attacchi di panico; fobie – forme da moderata o lieve complicata, a grave o moderata complicata	**21-25**	**21-25**	
Disturbo d'ansia generalizzato; disturbi da attacchi di panico; fobie – forme da grave o moderata complicata, a grave complicata Disturbo d'ansia generalizzato Disturbi fobici con limitazioni socio-relazionali	**26-30**	**26-30**	

Disturbo post-traumatico da stress cronico – forme lievi Disturbo post-traumatico da stress cronico – forme da lieve a moderata o lieve complicata Disturbo post-traumatico da stress cronico – forme da moderato o lieve complicata, a grave o moderata complicata Disturbo post-traumatico da stress cronico – forme da grave o moderata complicata a grave complicata Disturbo post-traumatico da stress cronico moderato, a seconda dell'efficacia della psicoterapia Disturbo post-traumatico da stress cronico severo, a seconda dell'efficacia della psicoterapia	**10-20** **21-25** **26-30** **31-35**	**11-15** **16-20** **21-25** **26-30**	Fino a 6 Fino a 15
Disturbo depressivo maggiore cronico – forme da lieve a moderata o lieve complicata Disturbo depressivo maggiore cronico – forme da moderata o lieve complicata a grave con melanconia, fino alla presenza di sintomi psicotici e agiti suicidari Depressione maggiore, episodio ricorrente (deficit lieve) Depressione maggiore, episodio ricorrente (deficit moderato) Depressione maggiore, episodio ricorrente (deficit grave)	**10-30** **31-75**		

Disturbo depressivo maggiore Forma lieve Forma moderata o lieve con disturbi coesistenti Forma grave, ma senza melanconia e senza sintomi psicotici, oppure moderata con disturbi coesistenti Forma grave, con disturbi coesistenti, ma senza melanconia e senza sintomi psicotici, oppure grave, con melanconia ma senza disturbi coesistenti e senza sintomi psicotici Forma grave, con melanconia e con disturbi coesistenti, ma senza sintomi psicotici Forma grave, con melanconia e con disturbi psicotici Forma con melanconia, sintomi psicotici e agiti suicidari		**21-25** **26-30** **31-35** **36-40** **41-45** **46-60** **61-75**	

SISTEMA GHIANDOLARE ENDOCRINO

Menomazione	**Ronchi, Mastroroberto, Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
Diabete Mellito insulino-dipendente, in buon compenso e senza segni di ripercussioni sistemiche; a seconda dell'età del leso	**10-15**		
Diabete Mellito mal controllato dalla terapia insulinica, con alterazioni metaboliche e sintomi correlati, indipendentemente da patologie secondarie di altri organi, a seconda della entità delle manifestazioni	**16-30**		Fino a 10
Diabete Mellito di tipo II in buon controllo metabolico			Fino a 15
Diabete Mellito di tipo II insulino-trattato, ben compensato			Fino a 25
Diabete Mellito di tipo II senza adeguato controllo metabolico			>25

Menomazione	**Ronchi, Mastroroberto, Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
D.M. non insulino-dipendente in buon controllo glicemico, con lieve sintomatologia, con lieve o assente incidenza sulla qualità di vita		**5-10**	
D.M. non insulino-dipendente in scarso controllo glicemico, con moderata sintomatologia ed apprezzabile incidenza sulla qualità di vita ma senza complicanze sistemiche		**11-25**	
D.M. insulino-dipendente in buon controllo glicemico, con sintomatologia lieve-moderata, in assenza di complicanze sistemiche		**10-15**	
D.M. insulino-dipendente in scarso controllo glicemico, con apprezzabile incidenza sulla qualità di vita ma senza complicanze sistemiche		**16-30**	
D.M. con complicanze lievi		**31-40**	
D.M. con complicanze moderate		**41-50**	
D.M. con complicanze gravi		**51-60**	

SISTEMA VASCOLARE

Menomazione	**Ronchi, Mastrorc Genovese 2015**	**Linee Guida Simla 2016**	INAIL 38/00
Flebo-linfopatie arti inferiori – Pazienti portatori di: trombosi venosa profonda, malattia post-flebitica con ostruzione permanente dei collettori profondi e			Fino a 50
Trombofilia lieve: singolo episodio trombotico, in trattamento		**5-10**	
Trombofilia moderata: due o tre episodi trombotici, in trattamento anticoagulante ed eventuale impianto		**11-25**	
Trombofilia grave: più di quattro episodi trombotici, in trattamento anticoagulante ed eventuale impianto		**26-45**	

Bibliografia Minima Recente

WHO, *A clinical case definitivo of post Covid-19 condition by a Delphi consensus, 6 Ottobre 2021*

CASE REPORT (1.9.2021-13.12.2021)

1. Natarajan P, Skidmore J, Aduroja O, Kunam V, Schuller D. **Bilateral pneumatoceles resulting in spontaneous bilateral pneumothoraces and secondary infection in a previously healthy man with COVID-19**. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2021 May 25;34(5):590-592. doi: 10.1080/08998280.2021.1927410. PMID: 34456480; PMCID: PMC8366923.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34456480/

Abstract
Un'infezione acuta da COVID-19 può provocare alterazioni polmonari cistiche che hanno una presentazione unica e sono intrinsecamente difficili da gestire con o senza condizioni preesistenti. Anche se, secondo quanto riferito, pochissimi pazienti affetti da COVID-19 sviluppano infezioni batteriche secondarie a causa di meccanismi poco chiari, una sequela postvirale con organismi tipici e atipici può prolungare il decorso del danno polmonare. **Gli effetti a lungo termine del danno polmonare da COVID-19 non sono ancora chiari, poiché la morbilità del processo patologico deve ancora essere completamente compresa.** Questo **report** presenta una **rara complicanza della polmonite da COVID con pneumatocele necrotizzante bilaterale che si presenta con emottisi e pneumotorace bilaterale con colture di espettorato positive per Enterobacter aerogenes e Pseudomonas aeruginosa.** Evidenzia rare complicazioni di COVID-19 che richiedono più ricoveri ospedalieri e ossigenoterapia domiciliare in corso.

Un pompiere di 32 anni, precedentemente sano, si è presentato al **pronto soccorso** con **febbre, brividi, tosse non produttiva e mancanza di respiro.** Un **test** di reazione a catena della polimerasi **COVID-19** è risultato **positivo**, ma ha rifiutato il ricovero in ospedale ed è stato **dimesso a casa con ossigeno supplementare e una dose ridotta di metilprednisolone orale**.

Tornò 3 giorni dopo con **saturazione di ossigeno <80%, peggioramento della dispnea, mialgie, mal di testa e diarrea.** La sua temperatura era di 99,3 F (37,3888889 °C), pressione sanguigna 122/79 mm Hg, frequenza cardiaca 94 battiti/minuto e frequenza respiratoria di 23 respiri/minuto, con pulsossimetria 86% in aria ambiente. I risultati di laboratorio hanno mostrato una conta dei globuli bianchi di 5040/mm^3, proteina C-reattiva di 21 mg/dL, lattato deidrogenasi di 688 unità/L, fibrinogeno di 719 mg/dL e D-dimero di 2,5 mcg/mL. La tomografia computerizzata (TC) del torace era negativa per embolia polmonare ma ha rivelato i tipici cambiamenti della polmonite da COVID-19. […] Il paziente ha presentato 2 giorni dopo un peggioramento della dispnea, aumento della richiesta di ossigeno ed **emottisi**. Si è rivelato un grande **pneumotorace iperteso** sinistro, un piccolo pneumotorace destro, **pneumomediastino ed enfisema sottocutaneo**. Ha subito una toracotomia sinistra. Successiva TAC del torace mostrò pneumotorace in via di risoluzione, **polmonite bilaterale necrotizzante con pneumatocele e grandi cisti con livelli del fluido dell'aria.** Nella coltura dell'espettorato sono cresciuti K. Aerogenes e P. Aeruginosa, trattati con adeguata antibioticoterapia. **Diversi mesi dalla sua presentazione iniziale, il paziente è ancora convalescente a casa e richiede ossigeno supplementare con attività minima.**
Nella polmonite da COVID-19, lesioni polmonari associate al ventilatore o infezioni batteriche sovrapposte possono portare a complicazioni potenzialmente letali come emottisi, pneumotorace e pneumomediastino. Le sequele residue e la prognosi a lungo termine di queste complicanze sono incerte.

2. Terlemez R, Özekli Mısırlıoğlu T, Palamar D, Okutan D, Akgün K. **Bilateral foot drop after COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: A case report.** Turk J Phys Med Rehabil. 2021 Sep 1;67(3):378-381. doi: 10.5606/tftrd.2021.8194. PMID: 34870128; PMCID: PMC8606987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34870128/

Abstract
In questi giorni di pandemia, abbiamo dovuto affrontare problemi all'apparato locomotore a seguito di infezione da sindrome respiratoria acuta grave-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Mentre alcuni di questi problemi sono legati alla malattia stessa, alcuni di essi sono associati all'immobilizzazione prolungata durante l'infezione. **I ricoveri di pazienti in terapia intensiva a lungo termine possono anche portare a vari tipi di neuropatie**, prolungando il periodo di recupero. Il vero onere del nuovo coronavirus-2019 (COVID-19) non è

ancora chiaro. In particolare, dopo un periodo di ricovero prolungato, la durata della riabilitazione può essere più lunga per acquisire autonomia nelle attività della vita quotidiana. In questo report, presentiamo un aspetto diverso del **COVID-19 con piede cadente bilaterale in una paziente di 53 anni. Per quanto a nostra conoscenza, questo caso è il primo report di danno al nervo sciatico e peroneo a seguito di COVID-19.**

La caduta del piede è descritta come il deficit della dorsiflessione del piede e della caviglia. La caduta del piede unilaterale acuta è una condizione ben nota, mentre vi è un numero limitato di dati sulla caduta del piede bilaterale. L'eziologia più comune della caduta unilaterale del piede è la compressione del nervo peroneo profondo, del nervo peroneo comune o del nervo sciatico. Le cause neurologiche della caduta del piede includono anche la plessopatia lombosacrale e la radicolopatia lombare. **Il piede cadente bilaterale è una condizione rara che può emergere in malattie metaboliche come l'anoressia nervosa, la miopatia ipotiroidea e il morbo di Chron.** Anche le **patologie intracraniche parasagittali e la sindrome della cauda equina** possono causare una caduta bilaterale progressiva del piede. **In questo report, presentiamo una donna adulta con piede cadente bilaterale dopo una grave forma di COVID-19.**
Una donna di 53 anni si è presentata con **intorpidimento distale, debolezza e dolore a entrambe le gambe. Era stata ricoverata in ospedale con febbre, mialgia e affaticamento sei mesi prima. La positività al SARS-CoV-2 era stata confermata tramite tampone nasofaringeo.** Entro tre giorni, la paziente era stata **ricoverata in ospedale per insorgenza di dispnea.** La tomografia computerizzata (TC) toracica ha rivelato **infiltrati bilaterali, in particolare nei lobi inferiori di entrambi i polmoni.**
L'ottavo giorno la desaturazione è peggiorata e la paziente è stata portata nell'unità di terapia intensiva (ICU) con sindrome da distress respiratorio acuto (**ARDS**). I cicli di pronosupinazione sono stati continuati fino al giorno 42. **Dopo l'estubazione, la paziente ha iniziato a lamentare intorpidimento degli arti inferiori.** La sua anamnesi ha rivelato un'ipertensione ben controllata e un precedente intervento di mastectomia sette anni fa con una cura completa per il cancro al seno. Non aveva precedenti di fumo. Era in sovrappeso con un indice di massa corporea di 26 kg/m2. All'esame obiettivo, sono state osservate le cicatrici delle ulcere da pressione sull'osso zigomatico e sacrale. **Aveva debolezza muscolare distale bilaterale e ipoestesia agli arti inferiori, più evidente sul lato sinistro. Le forze muscolari per la dorsiflessione della caviglia sinistra (L4), l'estensione dell'alluce sinistro (L5) e la**

flessione plantare della caviglia sinistra (S1) erano rispettivamente 2/5, 1/5 e 4/5, mentre le forze muscolari per la caviglia destra dorsiflessione (L4), estensione dell'alluce (L5) e flessione plantare della caviglia (S1) erano rispettivamente 4/5, 2/5 e 5/5. Il senso del tatto era ridotto nei dermatomi L5 destro e L4, L5 e S1 sinistro e il riflesso achilleo sinistro era assente. L'impressione clinica suggeriva una possibile polineuropatia da malattia critica e la paziente è stata inviata per **elettroneuromiografia (ENMG**).

Gli studi ENMG hanno dimostrato un danno assonale al nervo peroneo destro e al nervo sciatico sinistro. Nessuno dei reperti elettrofisiologici suggeriva polineuropatia.

I reperti elettrofisiologici sono coerenti con una neuropatia sciatica in corrispondenza o prossimalmente al capo breve del bicipite femorale. L'ecografia (US) ha mostrato un aumento dello spessore del nervo sciatico sinistro, rispetto al lato destro, a livello della metà della coscia. **Con una storia di ospedalizzazione prolungata in terapia intensiva, la paralisi del nervo indotta da pressione è stata considerata per il nervo peroneo destro e per il nervo sciatico sinistro**.

A seguito dell'infezione da COVID-19, oltre a malattie respiratorie, questi pazienti possono affrontare problemi cognitivi, decondizionamento, miopatia e neuropatia da malattie critiche, disfagia, contratture articolari, ulcere da pressione dovute al coinvolgimento dei nervi centrali e periferici o ospedalizzazione prolungata. Studi osservazionali e case report su SARS-CoV-2 hanno anche mostrato i potenziali effetti neurotropici del virus. La maggior parte dei rapporti riguardanti il coinvolgimento dei nervi periferici nei pazienti COVID-19 hanno descritto un'aumentata incidenza di polineuropatia da malattia critica. La diagnosi differenziale include il blocco neuromuscolare prolungato, le carenze vitaminiche, i disturbi elettrolitici e i disturbi neuromuscolari correlati ai farmaci. D'altra parte, il ricovero prolungato in terapia intensiva può portare a neuropatie aggiuntive, come intrappolamenti nervosi legati al posizionamento. Anche l'iperinfiammazione e l'ipercoagulabilità indotte da virus aumentano la vulnerabilità dei nervi periferici.

Nella gestione dei pazienti affetti da COVID-19 con ARDS, la posizione prona viene spesso utilizzata per migliorare l'ossigenazione e la sopravvivenza, come raccomandato dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS). Tuttavia, i pazienti non solo vengono lasciati in posizione prona, ma vengono seguiti ciclicamente dalla posizione supina e prona. Sebbene l'intrappolamento del nervo periferico sia un noto problema legato alla posizione, non ci sono dati sufficienti sull'impatto della posizione prona sui nervi periferici, in particolare nell'ARDS. Bellinghausen et al. e Marinelli et al. segnalato meralgia parestetica in pazienti COVID-19 dopo posizione prona prolungata. Malik et al. hanno anche riportato lesioni dei nervi periferici che

coinvolgono il nervo ulnare, il nervo radiale, il plesso brachiale, il nervo mediano e il nervo sciatico, associate al posizionamento prono nei pazienti con ARDS. Per quanto a nostra conoscenza, questo è il primo report di danno al nervo sciatico e peroneo dopo un ricovero prolungato a seguito di COVID-19. Le neuropatie da intrappolamento nel nostro paziente sembravano essere più legate alla prolungata posizione supina. Aveva cicatrici di ulcere da pressione sul lato zigomatico e sul lato sinistro dell'osso sacrale, che indicavano un posizionamento prolungato sia in posizione prona che supina.
In conclusione, **un attento esame clinico e studi elettrofisiologici sono fondamentali per la diagnosi delle neuropatie da intrappolamento correlate all'unità di terapia intensiva. Per ridurre al minimo le complicazioni, il personale infermieristico deve prestare attenzione al corretto posizionamento dei pazienti**.

3. Miqdhaadh A, Imad HA, Fazeena A, Ngamprasertchai T, Nguitragool W, Nakayama EE, Shioda T. **Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection in an Adult: A Case Report from the Maldives.** Trop Med Infect Dis. 2021 Oct 19;6(4):187. doi: 10.3390/tropicalmed6040187. PMID: 34698279; PMCID: PMC8544693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698279/

Abstract
La sindrome infiammatoria multisistemica negli adulti (MIS-A) è una nuova sindrome osservata durante le epidemie di COVID-19. Questa sindrome iperinfiammatoria si osserva prevalentemente **nei bambini e negli adolescenti.** Viene presentato il caso di un **adulto delle Maldive che ha avuto un'infezione asintomatica da SARS-CoV-2 tre settimane prima di presentarsi in ospedale con febbre, eruzione cutanea e shock.** I dati clinici anonimizzati sono stati raccolti retrospettivamente per riassumere la progressione clinica e il trattamento durante il ricovero e il follow-up di sei mesi. L'infezione da SARS-CoV-2 è stata confermata mediante RT-PCR. Altri risultati di laboratorio includevano anemia (emoglobina: 9,8 g/dl), leucocitosi (leucociti: 20.900/µl), neutrofilia (neutrofili: 18.580/µl) e linfopenia (linfociti: 5067/µl) e marker infiammatori elevati, incluso C -proteina reattiva (34,8 mg/dL) e ferritina (2716,0 ng/dL). L'elettrocardiogramma presentava complessi a basso voltaggio e l'ecocardiogramma mostrava ipocinesia, disfunzione ventricolare e versamento pericardico indicativo di disfunzione miocardica che comprometteva l'emodinamica e causava shock circolatorio. Questi risultati soddisfacevano i **criteri diagnostici di MIS-A**. Il caso è stato gestito nell'unità di terapia intensiva e ha richiesto ventilazione non invasiva a pressione positiva, inotropi e steroidi. **Con le nuove ondate**

di casi COVID-19, sono previsti più casi di MIS-A che richiedono la gestione dell'insufficienza d'organo e il follow-up a lungo termine per il recupero. I medici dovrebbero quindi essere vigili nell'identificare i casi di MIS-A durante la pandemia.

La sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C) è una b e distinta che si verifica prevalentemente **nei ragazzi di età compresa tra 6 e 10 anni ed è associata all'epidemia di coronavirus-19 (COVID-19).** Questa sindrome, quando trovata in associazione con l'infezione da sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2), è caratterizzata da uno **stato iper-infiammatorio all'interno dell'ospite.** Le caratteristiche cliniche di questa sindrome includono l'aumento di marker infiammatori come la proteina C-reattiva (CRP) e la ferritina reagente di fase acuta, che si osserva normalmente in presenza di disfunzione d'organo. Questa sindrome assomiglia alla malattia di Kawasaki, che, senza trattamento, può portare a complicanze con aumento della gravità e della morbilità derivanti dalla dilatazione dell'arteria coronaria e dagli aneurismi.
Durante il primo trimestre del 2020, sono state riportate osservazioni simili di una sindrome iperinfiammatoria associata a SARS-CoV-2 negli adolescenti e negli adulti. La risposta immunologica dell'ospite alla SARS-CoV-2 può portare a diversi fenotipi immunologici riconoscibili, **tra cui la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la MIS-C o la sindrome infiammatoria multisistemica negli adulti (MIS-A).** Nella CRS, una risposta immunitaria di tipo 1 sottoregolata colpisce il sistema polmonare, portando a consolidamento polmonare, edema e, infine, sindrome da distress respiratorio acuto. Nei bambini e negli adulti, il MIS provoca l'espressione di mediatori immunologici, come le citochine, che hanno un profondo impatto sugli organi extrapolmonari come il tratto gastrointestinale, il cuore, la pelle e il cervello. L'incidenza di MIS-C nei bambini e negli adolescenti è stata precedentemente riportata di 5,1 persone per 1.000.000 di mesi-persona, mentre la frequenza di MIS-A non è stata riportata.
Al momento in cui sono stati segnalati i primi casi, ciò che ha innescato l'espressione palese di citochine da parte delle cellule ospiti che avrebbero causato le anomalie fisiologiche mostrate in MIS da COVID-19 era in gran parte sconosciuto. È stato ipotizzato che la risposta immunologica sia dovuta alla presenza di antigeni virali o anticorpi specifici. Nei bambini, MIS-C si sviluppa dopo la sieroconversione, suggerendo che il meccanismo patogenetico è una risposta mediata da anticorpi post-infezione durante la convalescenza. Il tempo per sviluppare MIS-C dopo l'esposizione a SARS-CoV-2 è segnalato entro cinque settimane dall'infezione. I dati esistenti riguardanti MIS-A suggeriscono una risposta di convalescenza simile negli adulti. Tuttavia, i rapporti di una sindrome infiammatoria

multisistemica dopo la vaccinazione (MIS-V) in individui che avevano ricevuto l'immunizzazione dopo essersi ripresi da una lieve COVID-19, o forse anticorpi non neutralizzanti da altri coronavirus, suggeriscono una patogenesi alternativa che coinvolge il potenziamento anticorpale che porta alla sindrome iperinfiammatoria.
Diverse infezioni tropicali sono endemiche delle isole e i risultati clinici di MIS-A possono sovrapporsi a sintomi e segni di altre malattie tropicali (perdita di plasma nella dengue grave, il fenomeno della vasculite nella leptospirosi e la rickettsiosi e la risposta immunitaria aberrante dell'ospite ai superantigeni nella sindrome da shock tossico e dalla linfoistiocitosi emofagocitica che si verifica in molte malattie infettive). Nonostante queste difficoltà, è importante fare la diagnosi e iniziare il trattamento prontamente. Il riconoscimento precoce, con l'ausilio di biomarcatori infiammatori in presenza di disfunzione d'organo, porterà a una terapia mirata precoce contro la risposta infiammatoria che causa danni d'organo.
In questo articolo vengono presentati la progressione clinica e il decorso della malattia di un caso adulto di MIS-A delle Maldive.
Il caso qui descritto è stato presentato all'Indira Gandhi Memorial Hospital di Malé, Maldive, nel dicembre 2020. L'infezione da SARS-CoV-2 è stata confermata mediante RT-PCR (Liferiver, San Diego, CA, USA). La diagnostica della dengue includeva SD Bioline Dengue Duo (Abbott Diagnostics, Yonginsi, Gyenoggi, Corea) e Panbio Dengue IgM/IgG ELISA (Abbott Diagnostics). L'emocoltura è stata eseguita utilizzando un sistema di coltura automatizzato (Biomeriuex, Durham, NC, USA). È stata utilizzata la definizione di caso MIS-A precedentemente descritta. I criteri soddisfatti erano: malattia grave che richiedeva l'ospedalizzazione in una persona di età ≥21 anni; un risultato del test positivo per infezione da SARS-CoV-2 attuale o precedente (acido nucleico, antigene o anticorpo) durante il ricovero o nelle 12 settimane precedenti; grave disfunzione di uno o più sistemi di organi extrapolmonari; prove di laboratorio di grave infiammazione; e l'assenza di gravi malattie respiratorie.
Un uomo di 44 anni ha sviluppato una malattia febbrile indifferenziata acuta con un'eruzione cutanea due giorni dopo aver completato l'isolamento domiciliare di 14 giorni. Rimase asintomatico dopo la conferma del COVID-19 mediante RT-PCR. La comparsa dei sintomi è stata descritta come febbre lieve e intermittente associata a brividi. Un rash maculopapulare con lesioni di varie dimensioni (0,5-2 mm) sono apparse sull'addome contemporaneamente all'esordio di febbre. L'eruzione cutanea era non sbiancante, non pruriginosa e non dolente alla palpazione e desquamato rapidamente in placche anulari con lesioni satellite.
Il paziente si era presentato al pronto soccorso con una denuncia di estrema stanchezza.
C'era un'ulteriore storia di diversi episodi di vomito e diarrea durante i primi giorni di malattia, ma ha negato di aver avvertito dolori

addominali. Là non c'era storia di cefalea, mialgia, artralgia, sanguinamento o coinvolgimento della mucosa. Inoltre, non c'era storia di alcun tipo di sintomi respiratori, inclusi corizza, mal di gola o tosse. Ulteriori anamnesi includevano una visita a una clinica privata il terzo giorno di malattia, con conseguente trattamento antibiotico empirico (ciprofloxacina 1000 mg/die).
All'esame, il paziente era cosciente e lucido nonostante fosse in stato di shock.
La pressione sanguigna era di 84/52 mmHg e il polso era debole e regolare a 137 battiti/min.
Le estremità inferiori erano fredde al tatto, con impulsi periferici distali non rilevabili e un tempo di riempimento capillare prolungato. La temperatura orale era di 38,2 C e la frequenza respiratoria era di 20 respiri/min, con una saturazione di ossigeno del 99-100% nell'aria ambiente. La tachicardia e i suoni cardiaci distanti erano udibili con i normali suoni respiratori attraverso l'auscultazione, e non c'era deficit neurologico. I risultati di laboratorio di routine hanno mostrato uno spostamento a sinistra con leucocitosi e la predominanza di neutrofili e anemia.
La patogenesi di MIS-A può essere multifattoriale, mentre la traiettoria clinica riflette le risposte infiammatorie dell'ospite che si verificano in diverse fasi cliniche di COVID-19. Questa sindrome iperinfiammatoria attiva l'endotelio, con conseguente tromboinfiammazione e disfunzione microvascolare. I beta coronavirus mostrano il tropismo delle cellule endoteliali del miocardio e il sistema cardiovascolare è stato frequentemente colpito nella MIS-A. L'iperinfiammazione stordisce il cuore, innescando la miocardite che causa insufficienza biventricolare e difetti di conduzione. La fisiopatologia della miocardite comporta un danno diretto ai miociti, dopo il quale si verifica il rimodellamento, con infiammazione persistente con conseguente cardiomiopatia dilatativa.
Allo stesso modo, nel presente paziente, c'era un coinvolgimento significativo del sistema cardiovascolare che portava ad anomalie strutturali e una disfunzione cardiovascolare coerente con i risultati precedentemente descritti. Parte del trattamento includeva la somministrazione precoce di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, che, in studi preclinici, aveva dimostrato di ridurre il rimodellamento della miocardite. Fortunatamente, il paziente ha avuto un notevole recupero ed era completamente asintomatico con risultati ecocardiografici normali e biomarcatori non indicativi di un'ulteriore infiammazione a sei mesi. La risonanza magnetica cardiaca è uno strumento prezioso per rilevare l'infiammazione miocardica attiva, ma non è ampiamente disponibile. Pertanto, il successivo follow-up sarà tra sei mesi e, se rimane asintomatico, verrà seguito annualmente.
Sebbene il paziente attuale non avesse anamnesi pregressa e fosse altrimenti considerato un adulto sano, era in sovrappeso (BMI 26,3 kg/m2) e l'obesità è stata associata a grave COVID-19. Inoltre, l'obesità contribuisce anche all'aumento della meta-infiammazione dell'ospite e gli adipociti sono noti per esprimere citochine infiammatorie come l'interleuchina 6, il fattore di necrosi tumorale alfa e reagenti di fase

acuta come la PCR. Di conseguenza, c'è il sequestro di linfociti e altre cellule mononucleate nel tessuto adiposo. La maggior parte delle lesioni cutanee erano limitate alla regione del tronco con la massima adiposità, simile a un'eruzione cutanea simile all'eritema multiforme. Un rash anulare simile è stato precedentemente descritto in un paziente con MIS-A e insufficienza cardiaca. Gli esami istopatologici delle lesioni cutanee nei bambini hanno mostrato infiammazione perivascolare con infiltrazione di linfociti.
SARS-CoV-2 è un virus respiratorio che causa principalmente infezioni del tratto respiratorio superiore e polmonite che portano alla fibrosi polmonare. Prove crescenti suggeriscono che la via di trasmissione del virus sia la diffusione di aerosol, rendendolo un potente contagio. È possibile che l'infezione da SARS-CoV-2 possa portare a uno stato iper-infiammatorio negli adulti, come il MIS-A descritto in questo rapporto. In conclusione, una grave sindrome iperinfiammatoria con rash febbrile può verificarsi nei casi asintomatici di COVID-19 due settimane dopo un test positivo.

4. Landzberg DR, Bery E, Chico S, Koh S, Weissman B. **Wernicke Encephalopathy From Olfactory Dysfunction After COVID-19 Infection**. Neurologist. 2021 Nov 4;26(6):274-275. doi: 10.1097/NRL.0000000000000359. PMID: 34734907; PMCID: PMC8575110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34734907/

Abstract
Introduzione: La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) ha colpito milioni di persone in tutto il mondo ed è causata dall'infezione del patogeno della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus-2. Sebbene il COVID-19 colpisca più comunemente il sistema respiratorio, a questo patogeno sono state associate molteplici complicazioni neurologiche. **Riportiamo un caso di encefalopatia di Wernicke in una giovane ragazza con scarsa assunzione orale secondaria ad anosmia e disgeusia dopo un'infezione da COVID-19.**
Caso clinico: **dopo una recente infezione di COVID-19, una ragazza di 15 anni** ha sviluppato un sapore metallico nocivo travolgente con conseguente perdita di peso di 30 libbre per **l'incapacità di tollerare gli alimenti per via orale.** Si è presentata all'ospedale **3 mesi dopo con paralisi dello sguardo coniugato orizzontale bilaterale, nistagmo verticale, difficoltà di coordinazione degli arti e atassia dell'andatura.** È stato scoperto che aveva un livello di **tiamina di 51 nmol/L** (intervallo di riferimento: da 70 a 180 nmol/L) e la sua **risonanza**

magnetica cerebrale ha mostrato un recupero di inversione attenuato dal fluido e cambiamenti di imaging pesati in diffusione nel grigio periacqueduttale e nel talamo dorsomediale **suggestivo di encefalopatia di Wernicke.** Ha iniziato la terapia sostitutiva con tiamina parenterale e ha avuto un significativo miglioramento neurologico.
Conclusioni: poiché questa pandemia continua a progredire, **ci si possono aspettare più sequele neurologiche a lungo termine da COVID-19 come l'encefalopatia di Wernicke. È necessario un forte sospetto clinico per queste complicanze per consentire una diagnosi precoce e un più rapido avvio del trattamento.**

Una ragazza di 15 anni precedentemente sana si è presentata al pronto soccorso con 1 settimana di movimenti oculari anormali, diplopia orizzontale e instabilità dell'andatura. Tre mesi prima, aveva sviluppato rinorrea, tosse e febbre dopo che a un membro della famiglia che viveva nella stessa casa era stata diagnosticata la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). Nelle settimane successive sviluppò anosmia e disgeusia e non fu in grado di tollerare l'assunzione orale di cibo a causa di un opprimente sapore metallico nocivo che causava nausea grave e vomito occasionale. Ha avuto più visite al pronto soccorso durante questo periodo per la nausea e ha riportato una perdita di peso di circa 30 libbre. Una settimana prima del suo ricovero, ha iniziato a notare "ondeggiamenti" del mondo intorno a lei, diplopia orizzontale e instabilità durante la deambulazione. Questi sintomi sono gradualmente peggiorati, costringendola a essere costretta a letto a causa dell'andatura instabile.
Al momento del ricovero, è stata riscontrata una paralisi dello sguardo coniugato orizzontale bilaterale, nistagmo verticale, difficoltà di coordinazione degli arti e atassia dell'andatura. Aveva una completa perdita dell'olfatto per il caffè macinato, il sapone profumato dolce e il burro di arachidi, nonché un forte sapore metallico per i cracker salati, i cereali dolci e le caramelle acide. Il test per gli anticorpi contro il coronavirus-2 della sua sindrome è risultato positivo. **È stata riscontrata una carenza di tiamina [51 nmol/L (intervallo di riferimento: da 70 a 180 nmol/L)] e le è stata diagnosticata l'encefalopatia di Wernicke. La sua risonanza magnetica cerebrale ha rivelato reperti tipici della carenza di tiamina** con recupero di inversione attenuato dal fluido e cambiamenti di imaging pesati in diffusione nel talamo grigio periacqueduttale e dorsomediale. **È stata anche riscontrata una carenza di folati (3,8, normale ≥5,9 ng/mL), bassa albumina (3,0, normale: da 3,5 a 4,9 g/dL) e carenza di vitamina C (< 5, normale: da 23 a 114 µmol/L) e pesava 67 kg (in calo rispetto agli 85 kg riportati 3 mesi prima), ulteriore indizio**

di grave malnutrizione. È stata avviata la sostituzione parenterale di tiamina con un grande miglioramento dopo 1 settimana ed è stata dimessa a casa con un'integrazione vitaminica orale e una terapia fisica. La presunta causa dell'encefalopatia di Wernicke del nostro paziente è grave malnutrizione secondaria a disturbi olfattivi e gustativi funzione dalla sua recente infezione da COVID-19, con conseguente carenza di tiamina.

5. Schembri Higgans J, Bowman S, Abela JE. **COVID-19 associated pancreatitis: A mini case-series**. Int J Surg Case Rep. 2021 Oct;87:106429. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106429. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34567954; PMCID: PMC8455352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34567954/

Abstract
Introduzione: **una delle cause riconosciute di pancreatite acuta è la pancreatite indotta da virus. Il virus SARS-COV-2 è stato collegato al danno pancreatico e quindi alla causa della pancreatite acuta.** Questo documento riporta **tre casi di pancreatite acuta legati all'infezione da COVID-19** che contribuiscono a consolidare ulteriormente le prove. Presentazione del caso: a tre pazienti di età compresa tra 63 e 87 anni è stata diagnosticata una pancreatite acuta e **un'infezione concomitante o precedente da COVID-19**. I criteri per la diagnosi di pancreatite erano secondo i **criteri di Atlanta** rivisti. Nessuno dei pazienti aveva avuto precedenti episodi di pancreatite e altre eziologie non erano suggestive. I pazienti non sono stati vaccinati contro SARS-CoV-2. È stato istituito un trattamento di supporto per i tre pazienti e tutti hanno avuto un recupero tranquillo. La degenza media in ospedale è stata di 4 giorni.
Discussione: la diagnosi di pancreatite acuta nei casi presentati è collegata all'infezione da COVID-19, poiché altre cause non erano evidenti. Esiste tuttavia un fattore di confusione, poiché il paziente nel caso 2 aveva livelli di trigliceridi leggermente elevati ed era stato a lungo termine a basso dosaggio di atorvastatina, entrambi associati a un basso rischio di pancreatite acuta. Tuttavia, non aveva mai avuto pancreatite prima di questa presentazione.
Conclusione: il nuovo virus SARS-COV-2 è stato anche collegato al danno pancreatico e quindi a un possibile fattore causale nella pancreatite acuta. Questa miniserie di casi presenta tre casi di pancreatite acuta in pazienti positivi al COVID-19, in assenza di altri fattori di rischio. Questo fenomeno che collega COVID-19 e pancreatite è stato esposto da altri case report e studi di coorte provenienti da tutto il mondo. **È ragionevole riconoscere che, come altri virus, la SARS CoV-2 può causare pancreatite acuta, sebbene sia necessario raccogliere prove più solide dalla comunità internazionale.**

6. Hassan M, Ullah Khan N, Iqbal Chaudhary M, Jan Z, Majid Rajput H, Susan Dewey R, Badshah M. **Neurological complications of SARS-CoV-2: a single-center case series**. Brain Hemorrhages. 2021 Sep 16. doi: 10.1016/j.hest.2021.09.004. Epub ahead of print. PMID: 34545348; PMCID: PMC8443530.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34545348/

Abstract
Le manifestazioni neurologiche della SARS-CoV-2 vanno dal semplice mal di testa alla grave malattia cerebrale demielinizzante. Questa è una revisione dei casi clinici raccolti di pazienti con SARS-CoV-2 con manifestazioni neurologiche presentate al **Pakistan Institute of Medical Sciences (PIMS). Le manifestazioni neurologiche associate alla SARS-CoV-2 come l'encefalite, la malattia cerebrovascolare acuta, l'encefalite con corea, la miosite post-COVID e la sindrome di Guillain-Barré (GBS)** sono di grande preoccupazione, ma sono spesso trascurate in presenza di anomalie vitali potenzialmente letali segni in pazienti gravemente malati di SARS-CoV-2. È necessario diagnosticare queste manifestazioni alla prima occasione per limitare le conseguenze e le complicanze a lungo termine. Sono necessarie molte ricerche per esplorare il ruolo della SARS-CoV-2 nel causare queste manifestazioni neurologiche isolandolo dal liquido cerebrospinale (CSF) o dal tessuto cerebrale del defunto durante l'autopsia. Raccomandiamo inoltre di esplorare i fattori di rischio che portano allo sviluppo di queste manifestazioni neurologiche.

7. Akilli NB, Yosunkaya A. **Part of the Covid19 puzzle: Acute parkinsonism.** Am J Emerg Med. 2021 Sep;47:333.e1-333.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.050. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33712341; PMCID: PMC7903921.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33712341/

Abstract
Il parkinsonismo sviluppato a causa dei virus è una delle cause importanti del parkinsonismo secondario. Dopo la pandemia di influenza spagnola, l'aumento del numero di casi parkinsoniani a lungo termine ha attirato l'attenzione sulla relazione tra virus e parkinsonismo. Per questo motivo, la relazione tra influenza e parkinsonismo è stata maggiormente studiata. Al giorno d'oggi in cui stiamo vivendo la pandemia di COVID-19, gli scienziati, sulla base delle esperienze acquisite dalla pandemia di influenza spagnola, hanno attirato l'attenzione sul fatto che la terza ondata della pandemia potrebbe essere il parkinsonismo. **Tuttavia, come abbiamo esaminato in letteratura, il parkinsonismo acuto dovuto a COVID-19 non è stato segnalato durante questa pandemia.**

Qui presentiamo un caso in cui i segni di parkinsonismo acuto si sono sviluppati il 3° giorno della malattia e i sintomi neurologici sono regrediti con il trattamento al plasma di convalescenza.

Nella forma acuta, è apparso il quadro clinico chiamato encefalite letargica. Finora sono stati definiti 28 tipi e uno di questi è la forma che si verifica con il parkinsonismo. I virus possono causare il parkinsonismo direttamente o indirettamente. L'effetto diretto si verifica con lo sviluppo del tropismo virale, la replicazione e la successiva lisi neuronale per i gangli della base. Dall'altro, attivazione della microglia, rilascio di fattori proinfiammatori.
Beauchamp et al. ha suggerito che l'effetto acuto del virus sul sistema nervoso è stato ampiamente oscurato dagli effetti respiratori e che è necessario sviluppare strategie di monitoraggio a lungo termine per gli individui in fase di recupero, comprese le sequele neurodegenerative come il parkinsonismo associato al virus.
I medici, soprattutto nei pronto soccorso, non dovrebbero concentrarsi sui sintomi tipici dell'epidemia come febbre, tosse, dolori muscolari e sui suoi effetti sull'apparato respiratorio, ma prestare attenzione alle numerose manifestazioni cliniche che questo misterioso virus potrebbe causare.

8. Szewczyk AK, Skrobas U, Jamroz-Wiśniewska A, Mitosek-Szewczyk K, Rejdak K. **Facial Diplegia-Complication or Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? A Case Report and Systemic Literature Review.** Healthcare (Basel). 2021 Nov 2;9(11):1492. doi: 10.3390/healthcare9111492. PMID: 34828542; PMCID: PMC8618007.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34828542/

Abstract
Dallo scoppio del nuovo coronavirus, i sistemi sanitari di tutto il mondo hanno assistito non solo ai sintomi del COVID-19, ma anche alle complicazioni a lungo termine di quanto sopra, compresi i problemi neurologici. **Riportiamo un caso clinico di un paziente adulto con paralisi bilaterale del nervo facciale e paresi ascendente progressiva degli arti dopo aver contratto il nuovo coronavirus (COVID-19).** Inoltre, la revisione sistematica mirava a identificare e riassumere specifiche caratteristiche cliniche, esiti e complicanze degli studi incentrati sulla diplegia facciale bilaterale come conseguenza dell'infezione da COVID-19. Il numero totale di pazienti analizzati è stato di 15. **Solo ad un paziente è stata diagnosticata una paralisi bilaterale isolata; il resto aveva la sindrome di Guillain-Barré (GBS).** Con un'eccezione, **tutti i casi presentati hanno avuto esiti favorevoli, con recupero della paralisi facciale da lieve a quasi completo.** Nei pazienti con una diagnosi

confermata di COVID-19, la paralisi facciale bilaterale può essere un sintomo isolato così come una variante di GBS. I sintomi del danno ai nervi cranici durante un'infezione da COVID-19 possono spiegare la comparsa di danni al nervo facciale. Al fine di chiarire lo spettro delle manifestazioni neurologiche e una relazione causale tra SARS-CoV-2, vaccinazione COVID-19 e sintomi neurologici, è fondamentale l'attenzione diretta allo studio di questo virus. **Sembra ragionevole riconoscere il coronavirus umano come un altro potenziale fattore scatenante del GBS.**

9. Lotfi Z, Haghighi A, Akbarzadehpasha A, Mozafarpoor S, Goodarzi A. **Pansclerotic Morphea Following COVID-19: A Case Report and Review of Literature on Rheumatologic and Non-rheumatologic Dermatologic Immune-Mediated Disorders Induced by SARS-CoV-2.** Front Med (Lausanne). 2021 Oct 20;8:728411. doi: 10.3389/fmed.2021.728411. PMID: 34746174; PMCID: PMC8564069.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34746174/

   Abstract
   Mentre le manifestazioni mucocutanee di COVID-19 sono state frequentemente segnalate e aggiunte alle nostre conoscenze ogni giorno durante la pandemia, un altro problema sono le malattie correlate al COVID che possono presentarsi come lesioni intensificate di malattie sottostanti, una nuova malattia o cambiamenti nel comportamento di una vecchia lesione. Dato che la reazione eccessiva del sistema immunitario e la tempesta di citochine sono tra gli eventi più importanti nel COVID-19, si prevede che l'incidenza delle malattie autoimmuni aumenterà dopo il COVID-19, come confermato in diversi rapporti. Per aumentare il corpus di conoscenze sugli esiti a breve e lungo termine di COVID-19 per gli specialisti, è essenziale che casi simili vengano segnalati e raccolti negli anni a venire. **Il presente studio ha esaminato un caso di morfea pansclerotica che è progredita rapidamente poche settimane dopo l'infezione da COVID-19 in una donna di 57 anni senza storia di malattie autoimmuni della pelle o reumatiche.** Le è stato prescritto un trattamento ambulatoriale COVID-19 di azitromicina, vitamine D e C, e poi è stato messo in quarantena per 2 settimane. Le manifestazioni della malattia sono state esacerbate ad ogni follow-up e visita di campionamento a brevi intervalli. **Questo tipo di morfea pansclerotica viene segnalato per la prima volta.**

10. Fujikawa P, Shah FA, Braford M, Patel K, Madey J. **Neuromyelitis Optica in a Healthy Female After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 mRNA-1273 Vaccine**. Cureus. 2021 Sep 14;13(9):e17961. doi: 10.7759/cureus.17961. PMID: 34660149; PMCID: PMC8516014.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660149/

Abstract
Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica è una malattia demielinizzante autoimmune con un'elevata prevalenza relativa nella popolazione dell'Asia orientale. Le manifestazioni cliniche comprendono la neurite ottica, la mielite trasversa longitudinalmente estesa, la sindrome dell'area postrema, le sindromi del tronco cerebrale e le sindromi diencefaliche.
In questo caso clinico, presentiamo un caso di disturbo dello spettro della neuromielite ottica che si è sviluppato 10 giorni dopo la prima dose del vaccino mRNA-1273 per la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2. La paziente era una femmina bianca precedentemente sana, completamente indipendente e funzionale al basale. Si presentava con intorpidimento/formicolio bilaterale degli arti inferiori, debolezza e ritenzione urinaria. Sebbene la sua neuromielite ottica IgG fosse negativa, la risonanza magnetica era coerente con la neuromielite ottica che coinvolgeva e attraversava longitudinalmente le vertebre C6-T2. È stata trattata con steroidi IV e i suoi sintomi sono migliorati.
Data la novità dei vaccini COVID-19 e la scarsità di letteratura sui loro effetti avversi, i casi clinici come il nostro forniscono informazioni uniche che aiutano gli operatori sanitari a diagnosticare e curare accuratamente i pazienti, riducendo al minimo i deficit neurologici a lungo termine.

11. Shahriarirad R, Sanaei Dashti A, Hajiani Ghotbabadi S. **Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during the COVID-19 Pandemic**. Case Rep Pediatr. 2021 Oct 8;2021:9950588. doi: 10.1155/2021/9950588. PMID: 34642609; PMCID: PMC8502244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34642609/

Abstract
Background. Sebbene la malattia di Kawasaki (KD) sia la vasculite sistemica autolimitante più comune in pediatria, l'esatta eziologia della malattia, la sua associazione con altre malattie e agenti patogeni è ancora sconosciuta. Al fine di ottenere una migliore comprensione e gestione della malattia, è giustificata la documentazione e la segnalazione di casi atipici, in particolare con il crescente numero di bambini con sindrome infiammatoria con caratteristiche cliniche che simulano la KD durante la pandemia di COVID-19. Qui, presentiamo un caso di un **caso atipico di KD che si presenta come sindrome infiammatoria multisistemica (MIS) durante la pandemia di COVID-19.**
Presentazione del caso. La paziente è una bambina di 7 anni che ha sviluppato febbre (39°C) e rash eritematoso multiforme all'addome e insieme a eritema ed edema alle estremità. La valutazione di

laboratorio ha rivelato neutrofilia e linfopenia insieme a elevata proteina C-reattiva, velocità di eritrosedimentazione, troponina, lattato deidrogenasi, ferritina e D-dimero. Sebbene il paziente non soddisfacesse i criteri KD, basati su linee guida e approcci approvati riguardanti KD atipico e sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C) durante la pandemia di COVID-19, ai pazienti sono state somministrate immunoglobuline per via endovenosa insieme all'aspirina. I sintomi del paziente si sono risolti con un decorso post-dimissione tranquillo.
Conclusione. La diagnosi precoce e il trattamento dei pazienti che soddisfano i criteri completi o parziali per la KD sono fondamentali per prevenire danni agli organi terminali e altre complicazioni a lungo termine, specialmente durante i periodi di crisi pubblica ed emergenze sanitarie globali, come la nuova pandemia di coronavirus.

12. Santoro C, Guerra T, D'Errico E, Fraddosio A, Lapenna F, Introna A, Trojano M. **Guillain-Barré syndrome associated with inappropriate secretion of antidiuretic hormone following SARS-CoV-2 infection: A case-report.** Clin Case Rep. 2021 Oct 18;9(10):e04667. doi: 10.1002/ccr3.4667. PMID: 34703597; PMCID: PMC8521282.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34703597/

    Abstract
    In un sistema già precondizionato da un danno pregresso, come conseguenza della sindrome da rilascio di citochine che complica la malattia COVID-19, un piccolo trigger può essere sufficiente per sviluppare una SIADH che complica un GBS, anche senza un esito sfavorevole.

13. Rainer Q, Molina M, Ibrahim E, Saltzman R, Masterson T, Ramasamy R. **Peyronie's disease in a patient after COVID-19 infection: A case report.** Andrologia. 2021 Dec;53(11):e14219. doi: 10.1111/and.14219. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34397121; PMCID: PMC8420294.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34397121/

    Abstract
    La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è una malattia infettiva emergente causata da un nuovo coronavirus (SARS-CoV-2), che dimostra la capacità di invadere le cellule endoteliali e causare infiammazione sistemica. **Molte possibili sequele a lungo termine del COVID-19 rimangono non identificate. Descriviamo il caso di un uomo che ha sviluppato la malattia di Peyronie dopo un'infezione da COVID-19 risolta. La disfunzione erettile è stata confermata dai punteggi dell'International Index of Erectile Function-15 (IIEF) e del Sexual Health Inventory for Men (SHIM).** La diagnosi di

malattia di Peyronie è stata confermata dagli ultrasuoni. Inoltre, è stato scoperto che aveva basse unità formanti colonie di cellule progenitrici endoteliali e una bassa vasodilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale, entrambi indicativi di disfunzione endoteliale. Questo caso suggerisce che **la malattia di Peyronie dovrebbe essere considerata come una possibile sequela dell'infezione da COVID-19 e gli operatori dovrebbero informarsi su una storia di infezione da COVID-19 nei pazienti che presentano la malattia di Peyronie.**

Un uomo di 50 anni ha lamentato erezioni dolorose con insorgenza della curvatura circa 10 giorni dopo il recupero dall'infezione da COVID-19, peggiorando gradualmente fino alla presentazione alla clinica urologica 80 giorni dopo la risoluzione del COVID-19. Ha affermato che i suoi sintomi di COVID-19 sono durati circa cinque giorni e includevano febbre, mialgia (più prominente nella schiena e nell'addome), tosse e affaticamento. Ha negato qualsiasi mancanza di respiro. La sua diagnosi è stata confermata da un test di laboratorio ambulatoriale COVID-19. Ha preso paracetamolo e ibuprofene a casa e non è mai stato ricoverato in ospedale o sottoposto a ossigeno. Alla presentazione alla clinica, ha notato una curvatura del pene verso l'alto di ~45 gradi con erezioni di nuova insorgenza. Ha localizzato il dolore intorno alla sua diafisi media e ha valutato il dolore come 9/10 quando è eretto. Non aveva dolore quando il pene era flaccido. Ha negato qualsiasi storia di trauma genitale. Aveva una storia di terapia sostitutiva con testosterone a intermittenza per 8 anni a causa di affaticamento e bassa libido; ha negato qualsiasi sostituzione del testosterone nei 2,5 anni prima della presentazione. Ha approvato l'attuale bassa libido e affaticamento. Ha anche riportato una storia familiare di cancro alla prostata in suo padre all'età di 67 anni. Ha portato i risultati di laboratorio, che sono stati completati 29 giorni dopo la risoluzione della sua infezione da COVID-19.
Sebbene la fisiopatologia della malattia di Peyronie sia ancora incerta, sembra coinvolgere danni endoteliali o epiteliali, infiammazione e scarsa guarigione delle ferite. Pertanto, è possibile che il danno endoteliale diffuso osservato nelle infezioni da COVID-19 possa portare alla malattia di Peyronie e/o alla disfunzione erettile in individui suscettibili.
La possibilità di disfunzioni sessuali a seguito di COVID-19 è stata studiata dall'inizio della pandemia di COVID-19. In uno studio di Achua et al., SARS-CoV-2 è stato trovato all'interno dei testicoli durante l'autopsia in uno dei quattro uomini che erano morti di polmonite correlata a COVID-19 e un paziente vivo con biopsia, suggerendo che SARS-CoV-2 può attraversare il sangue-testicolo barriera. L'infezione da COVID-19 negli uomini può ridurre in modo acuto il numero totale di spermatozoi (TSN) nell'eiaculato, uno studio ha rilevato che c'era una mediana di 12,5 milioni di TSN nei pazienti

COVID-19 (n = 30) rispetto ai 59,2 milioni di TSN in un COVID-19. 19 gruppi di controllo negativo (n = 30). Una revisione sistematica di Gonzalez et al. ha esaminato la letteratura attuale studiando la possibile presenza di SARS-CoV-2 nello sperma di uomini con una storia di COVID-19. Degli otto studi trovati, uno ha dimostrato la presenza di SARS-CoV-2; sei dei 160 campioni di sperma compilati sono risultati avere la presenza di RNA virale. La possibilità di trasmissione sessuale è ancora oggetto di dibattito.
Oltre all'infiammazione testicolare e all'ipogonadismo, è stato proposto che il COVID-19 possa causare disfunzione erettile dovuta all'invasione endoteliale dimostrata da SARS-CoV-2. Un sondaggio condotto in Italia, completato da 100 soggetti (25 controlli COVID-19 positivi e 75 COVID-19 negativi), ha rilevato che la prevalenza della disfunzione erettile, secondo i punteggi SHIM, era significativamente più alta nel COVID-19 gruppo positivo, 28% contro 9,33%. È interessante notare che i soggetti con disfunzione erettile, spesso indice di scarsa salute vascolare, erano predisposti ad avere un'infezione da COVID-19 con un odds ratio di 5,27. Inoltre, particelle virali extracellulari COVID-19 sono state identificate sulla microscopia elettronica a trasmissione del tessuto penieno da pazienti sottoposti a protesi peniena per il trattamento dell'insorgenza della disfunzione erettile dopo l'infezione da COVID-19. Presi insieme, **questi studi indicano che il COVID-19 probabilmente colpisce il sistema riproduttivo di molti pazienti e ulteriori studi dovrebbero valutare gli effetti a lungo e a breve termine dell'infezione da COVID-19 sulla funzione sessuale e sulla fertilità.**

14. Shahab A, Arora A, Chhina SS, Dhillon S, Nazir U. **A Unique Triad of Invasive Sinusitis, Brain Abscess with Focal Cerebritis, and COVID-19**. Am J Case Rep. 2021 Oct 27;22:e933177. doi: 10.12659/AJCR.933177. PMID: 34702794; PMCID: PMC8557857. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34702794/

Abstract
Presentiamo **un caso di sinusite invasiva con infezione rinocerebrale in un paziente che aveva sintomi lievi di infezione da COVID-19 e non aveva ricevuto alcuna terapia immunosoppressiva.**
Un uomo di 49 anni con una storia di diabete incontrollato si è presentato in ospedale con crisi tonico-cloniche generalizzate multiple. Gli era stato recentemente diagnosticato una lieve COVID-19 ed è stato curato a casa solo con cure di supporto. Si scoprì che aveva encefalite nel lobo frontale destro insieme a sinusite fronto-etmoidea destra. È stato sottoposto a test approfonditi con endoscopia nasale con colorazione di Gram e coltura, studi criptococcici, glucano 1-3-Beta-D, emocolture, studi fungini sul liquido cerebrospinale, malattia di Lyme, HIV, test di Fungitell e studi sul galattomannano, tutti risultati negativi. È stato avviato per via i.v. terapia antibatterica con cefepime,

vancomicina e metronidazolo insieme ad anfotericina B. Dopo 2 settimane, la sua ripetizione dell'imaging ha rivelato la progressione della encefalite insieme a un nuovo ascesso precoce. Alla luce di questi risultati, i suoi antibiotici sono stati cambiati in meropenem e la dose di amfotericina B è stata aumentata. Gli è stato consigliato lo sbrigliamento e la chirurgia dei seni paranasali, ma ha rifiutato. Nel corso del trattamento, ha sviluppato un danno renale acuto ed è passato a Posaconazolo.
Sfortunatamente, il paziente ha deciso di partire contro il parere medico dopo 6 settimane dal ricovero. Gli è stato consigliato di continuare Posaconazolo e levofloxacina, ma poteva permettersi solo la levofloxacina. Gli è stata poi raccomandata la levofloxacina a lungo termine. Da allora si è ripreso, con la risoluzione della encefalite osservata nell'imaging di follow-up 1 anno dopo.
Il nostro paziente aveva una lieve infezione da COVID-19 e presentava complicanze infettive secondarie, che di solito sono associate a uno stato immunocompromesso, nonostante non ricevessero immunosoppressori. È imperativo che tutti i medici che trattano COVID-19 stiano attenti alle coinfezioni fungine o batteriche nei pazienti con infezione attiva da SARS-CoV-2, anche se i sintomi di presentazione sono lievi, in particolare se sono presenti altri fattori di rischio.

15. Nakamura I, Itoi T, Inoue T. **Case report of restless anal syndrome as restless legs syndrome variant after COVID-19.** BMC Infect Dis. 2021 Sep 23;21(1):993. doi: 10.1186/s12879-021-06683-7. PMID: 34556029; PMCID: PMC8460186. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556029/

    Abstract
    Contesto: la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) presenta un ampio spettro di sintomi respiratori e nasofaringei, malattie cerebrovascolari, disturbi della coscienza e lesioni dei muscoli scheletrici. Prove emergenti hanno indicato la diffusione neurale di questo nuovo coronavirus. La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è un comune disturbo neurologico, sensomotorio, ma altamente sotto diagnosi. **La sindrome anale senza riposo come variante della sindrome delle gambe senza riposo associata a COVID-19 non è stata precedentemente pubblicata. Segnaliamo un caso che si presenta con sindrome anale senza riposo a seguito di COVID-19.**
    Presentazione del caso: sebbene un **maschio di 77 anni con COVID-19** abbia migliorato la normale funzione respiratoria 21 giorni dopo il ricovero e il trattamento con favipiravir 200 mg al giorno per 14 giorni e desametasone 6,6 mg al giorno per 5 giorni, i sintomi di insonnia e ansia è rimasta. **Diverse settimane dopo la dimissione, iniziò gradualmente a provare un profondo disagio anale, a circa 10 cm dalla regione perineale.** Le seguenti caratteristiche sono state osservate nella regione anale; la voglia

di muoversi è essenziale, con un **peggioramento con il riposo, un miglioramento con l'esercizio e un peggioramento la sera.** La colonscopia ha rivelato **emorroidi interne** senza altre lesioni rettali. I risultati neurologici, inclusi il riflesso tendineo profondo, la perdita del perineo di lesioni sensoriali e del midollo spinale, non hanno rivelato anomalie. La storia familiare di RLS e movimenti periodici degli arti non sono stati osservati. Clonazepam a 1,5 mg al giorno ha provocato l'alleviamento del disagio anale irrequieto.
Conclusioni: abbiamo riportato un caso che si presentava con sindrome anale senza riposo in seguito all'affezione di COVID-19 come variante della sindrome delle gambe senza riposo. **Questo caso ha soddisfatto 4 caratteristiche essenziali della RLS, voglia di muoversi, peggioramento con il riposo, miglioramento con l'esercizio e peggioramento alla sera. Ad oggi, nessun caso di sindrome anale senza riposo associata a COVID-19 è stato precedentemente pubblicato. Questo caso clinico può riflettere gli impatti associativi di COVID-19 sullo stato neuropsichiatrico. Gli esiti a lungo termine delle condizioni neuropsichiatriche dovrebbero continuare a essere monitorati.**

Un maschio di 77 anni si è presentato con mal di gola, tosse e febbricola il giorno 1. Il giorno successivo è stato ottenuto un campione di PCR nasofaringeo positivo. Dopo il ricovero al Tokyo Medical University Hospital, è stata rilevata una lieve polmonite, che è stata trattata con inalazione di ciclesonide e favipiravir 200 mg al giorno per 14 giorni dopo desametasone 6,6 mg al giorno per 5 giorni, e l'insonnia e l'ansia sono state trattate con zolpidem, brotizolam e quetiapina. Non ha avuto bisogno di ossigenoterapia durante il decorso clinico in ospedale, nonostante una febbre prolungata per 10 giorni, e il paziente è stato classificato come un **caso lieve di COVID-19**. Anche se ha migliorato la normale funzione respiratoria 21 giorni dopo il ricovero e il trattamento, i sintomi di insonnia e ansia sono rimasti. Prima di contrarre la COVID-19, non aveva mai sperimentato irrequietezza e disagio anale. Tuttavia, diverse settimane dopo la dimissione, iniziò gradualmente a provare un profondo disagio anale, a circa 10 cm dalla regione perineale. Questo disagio anale irrequieto non è migliorato dopo la defecazione. Esercizi come camminare o correre e giocare ha alleviato i sintomi, mentre il riposo ha peggiorato i sintomi. Inoltre, il sintomo tendeva a peggiorare la sera. Il sonno veniva in qualche modo mantenuto assumendo sonniferi. La colonscopia ha rivelato emorroidi interne senza altre lesioni rettali. Nessun altro disturbo vescicale o rettale o disfunzione erettile è stato confermato. I risultati neurologici, inclusi il riflesso tendineo profondo, la perdita del perineo di lesioni sensoriali e del midollo spinale, non hanno rivelato anomalie. Il livello sierico di ferro non è stato misurato, mentre la ferritina e l'emoglobina hanno rivelato 688 ng/mL (intervallo normale; 9,0-275 ng/mL) e 15,3

g/dL, rispettivamente. La creatinina sierica e l'Hb A1c erano 0,93 mg/dL e 5,2%. Abbiamo diagnosticato al paziente una sindrome anale senza riposo come variante della sindrome delle gambe senza riposo dopo COVID-19. Il trattamento con clonazepam a 1,5 mg al giorno, che è un'opzione di trattamento della sindrome delle gambe senza riposo raccomandata nelle linee guida della società giapponese di terapie neurologiche, ha determinato l'alleviamento del disagio anale irrequieto senza la somministrazione di agonisti della dopamina. Dopo 10 mesi dall'inizio del trattamento, il sintomo continua ad alleviare. La storia familiare di RLS e movimenti periodici degli arti non sono stati osservati.
La RLS deriva da una disfunzione del sistema nervoso centrale che porta a sintomi sia sensoriali che motori. Secondo lo studio di etologia della RLS nell'era pre COVID, la prevalenza varia dall'1,0 al 4,0% nella popolazione giapponese. Sono stati segnalati sporadicamente casi limitati di RLS correlato a COVID-19. Uno studio precedente ha riportato un caso femminile di 36 anni e un caso femminile di 48 anni di RLS durante COVID-19. Sebbene la stessa RLS correlata a COVID rimanga rara, non è stato precedentemente pubblicato alcun caso di sindrome anale senza riposo associata a COVID-19.
Poiché il sintomo localizzato nelle gambe non è stato osservato, questo caso è stato diagnosticato come una variante della RLS. Le segnalazioni della variante RLS sono state aumentate ed espandono lo spettro clinico. Diverse altre parti del corpo oltre alle gambe possono essere coinvolte da braccia, addome, viso, testa, cavità orale, vescica e area genitale.
In questo caso è stato selezionato il trattamento con clonazepam a 1,5 mg al giorno, che è un'opzione di trattamento della sindrome delle gambe senza riposo raccomandata nelle linee guida della società giapponese di terapie neurologiche.
Poiché le sequele neuropsichiatriche richiedono un'osservazione longitudinale, gli esiti a lungo termine delle condizioni neuropsichiatriche dovrebbero continuare a essere monitorati. La variante RLS o RLS correlata a COVID-19 può essere sottodiagnosticata e dovremmo prestare attenzione a casi simili per chiarire la relazione tra COVID-19 e RLS.

16. Gaál T, Szeszák G, Torák G, Salacz P. Diplegia nervi facialis paraesthesiával - ritka Guillain-Barré-szindróma-variáns, SARS-CoV-2-infekciót követően [**Bifacial weakness with paresthesia – a rare Guillain–Barré syndrome subtype associated with SARS-CoV-2 infection**]. Orv Hetil. 2021 Nov 7;162(45):1803-1807. Hungarian. doi: 10.1556/650.2021.32355. PMID: 34747359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34747359/

Abstract

Dopo la diffusione mondiale del COVID-19, i sintomi comuni sono già ben noti come febbre, tosse, mancanza di respiro, polmonite, dolore addominale e diarrea, perdita dell'olfatto o del senso del gusto. Le complicanze neurologiche sono forse meno note come cefalea, vertigini, agitazione, disfunzione esecutiva o, in casi particolari, **possono verificarsi anche encefalite virale ed encefalite necrotizzante emorragica acuta.** Nei pazienti con COVID-19, anche l'ictus ischemico o la trombosi venosa cerebrale sono più comunemente correlati all'aumento del rischio di trombosi. A lungo termine, la cosiddetta sindrome post-COVID può emergere sotto forma di stanchezza, depressione o molti altri disturbi mentali. La malattia più comune del sistema nervoso periferico è la sindrome di Guillain-Barré. Questo capitolo passa in rassegna un caso di un uomo di 41 anni presentato al Dipartimento di Neurologia con diplegia facciale, disartria e parestesia intermittente degli arti superiori e inferiori. 10-14 giorni prima dell'inizio dei sintomi neurologici, ha subito un'infezione da COVID-19 che ha coinvolto febbre e sintomi del tratto respiratorio superiore. L'elettrofisiologia e i campioni di liquido hanno mostrato segni tipici di un **raro sottotipo di sindrome di Guillain-Barré: debolezza bifacciale con parestesie.** Stiamo esaminando le complicanze neurologiche del virus a causa del previsto aumento del numero di casi.

17. Misgar RA, Rasool A, Wani AI, Bashir MI. **Central diabetes insipidus (Infundibuloneuro hypophysitis): A late complication of COVID-19 infection.** J Endocrinol Invest. 2021 Dec;44(12):2855-2856. doi: 10.1007/s40618-021-01627-z. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34215999; PMCID: PMC8253675.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34215999/

Alcune delle complicanze ben documentate associate all'infezione da COVID-19 includono miocardite, pericardite, malattia polmonare restrittiva ed eventi tromboembolici. Tuttavia, le complicanze endocrine, in particolare la disfunzione ipotalamo-ipofisaria del COVID-19, rimangono in gran parte inesplorate.
COVID-19 utilizza l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) come recettore. Nel prossimo futuro, c'è una forte possibilità di incontrare conseguenze a medio-lungo termine di COVID-19 sul sistema endocrino perché un certo numero di organi endocrini esprimono ACE2, cioè pancreas, tiroide, testicolo, ovaio, ghiandole surrenali e ipofisi. Tuttavia, i dati pubblicati sulle complicanze endocrine di COVID-19 sono scarsi, anomalie ipofisarie particolarmente isolate. Presentiamo un caso interessante di una **donna di mezza età che ha sviluppato diabete insipido centrale (CDI) con evidenza di imaging a risonanza magnetica (MRI) di infundibolo-neuroipofisite come**

complicanza a lungo termine dopo il recupero dall'infezione da COVID-19.

Una donna multipara di 60 anni, precedentemente sana, si è presentata con febbre (99-101 °F), tosse secca, mialgie, artalgie, grave affaticamento, anoressia e perdita del gusto. Le è stata diagnosticata un'infezione da COVID-19 in vista della reazione positiva della polimerasi di trascrizione inversa (RT-PCR). Era emodinamicamente stabile con una normale saturazione di ossigeno ed è stata trattata sintomaticamente a casa senza richiedere ossigeno supplementare. I suoi sintomi sono diminuiti in un periodo di 10 giorni. **Otto settimane dopo la diagnosi di infezione da COVID-19**, si presentava con poliuria, nicturia, polidipsia a esordio improvviso e desiderio di acqua fredda. Il suo volume urinario nelle 24 ore era di 6 L. La valutazione biochimica ha rivelato ipernatriemia (sodio sierico 152 meq/dl) e potassio sierico, creatinina, calcio e glicemia normali. L'osmolalità sierica e urinaria accoppiata era rispettivamente di 300 mOsm/kg e 177 mOsm/kg, suggerendo una **diagnosi di diabete insipido.** Una risonanza magnetica con mezzo di contrasto ha rivelato **l'ipofisi ingrandita** con un punto luminoso ipofisario posteriore assente sulle immagini pesate in T1 associate a un ispessimento del peduncolo ipofisario di 3,5 mm in dimensione trasversale indicativo di **ipofisite infundibuloneuro**. Un ulteriore esame endocrino ha rivelato normali livelli sierici di T3 (1,52 ng/ml), T4 (9,61 µg/dl), TSH (3,44 mU/L), cortisolo mattutino (21,96 µg/dl) e prolattina (12,7 ng/ml). Sulla base del profilo clinico, della valutazione biochimica e delle caratteristiche della risonanza magnetica, è stata fatta una diagnosi di CDI. La paziente è stata avviata con desmopressina orale 0,1 µg due volte al giorno alla quale ha mostrato una risposta pronta e gratificante. È in follow-up da più di 5 mesi e sta bene.

Alla luce dei risultati della risonanza magnetica, è stata intrapresa un'ampia valutazione per scoprire l'eziologia dell'ipofisite come il tumore delle cellule germinali, la malattia granulomatosa o l'ipofisite linfocitica. Emocromo, VES, test di funzionalità epatica, anticorpi antinucleo e radiografia del torace erano normali. L'analisi del liquido cerebrospinale ha rivelato livelli normali di α-fetoproteina (0,50 UI/ml; range normale 0-16,53 UI/ml) e gonadotropina corionica umana-5 (1,72 mIU/ml; range normale 0-16,53 mIU/ml). I livelli sierici dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) erano normali (15,0 U/L; range di normalità 8-52 U/L), così come lo era β2 microglobulina sierica (1926 ng/ml; range di normalità 609-2366 ng/ml). Anche i livelli sierici di IgG4 erano nella norma con il valore di 1,28 g/L (intervallo 0,03–2,01 g/L). La biopsia dell'area ipofisaria ipotamica è stata rifiutata dal paziente.

La chiara relazione temporale tra l'insorgenza di DI e l'infezione da COVID-19 e l'esclusione delle cause più comuni di ipofisite ci fanno credere fortemente che il DI nel nostro paziente fosse dovuto all'ipofisite indotta da

COVID-19. Inoltre, nel nostro paziente l'assenza di cefalea/deficit della vista, la normoprolattinemia, l'eucortisolismo e la presenza di CDI isolate rendono l'ipofisite linfocitica molto improbabile ma non impossibile. **L'evidenza del coinvolgimento ipotalamo-ipofisario nella SARS è stata riportata per la prima volta da Leow et al. nel 2005.** In questo studio che ha coinvolto 61 sopravvissuti alla SARS, il 40% aveva evidenza di ipocortisolismo centrale e il 5% aveva ipotiroidismo centrale. **Per quanto a nostra conoscenza, ci sono solo due report pubblicati di CDI correlata all'infezione da COVID-19.** Come il nostro paziente, **entrambi questi casi hanno sviluppato CDI 4-5 settimane dopo l'infezione da COVID-19. Ciò implica che la CDI è una sequela tardiva dell'infezione da COVID-19. In entrambi i casi precedentemente pubblicati, la risonanza magnetica della sella e del soprasellare era normale. Il nostro caso è il primo e finora l'unico caso di CDI e risonanza magnetica correlati all'infezione da COVID-19 con evidenza di ipofisite infundibuloneuro.**
La possibilità di un'ipofisite reversibile mediata da infiammazione o di un danno ipotalamico diretto sono i due possibili meccanismi per la disfunzione ipotalamo-ipofisaria. SARS-CoV-2 può colpire direttamente i tessuti ipotalamici e ipofisari a causa di un'elevata espressione dei recettori ACE-2.

18. Satterfield BA, Bhatt DL, Gersh BJ. **Cardiac involvement in the long-term implications of COVID-19.** Nat Rev Cardiol. 2021 Oct 22:1–10. doi: 10.1038/s41569-021-00631-3. Epub ahead of print. Erratum in: Nat Rev Cardiol. 2021 Nov 1;. PMID: 34686843; PMCID: PMC8532434.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686843/

Gu et al. ha esaminato la frazione di eiezione EF1 in pazienti con COVID-19 sia a Wuhan, in Cina, che a Londra, nel Regno Unito, e ha scoperto che EF1 era un predittore di sopravvivenza migliore rispetto ad altri risultati ecocardiografici, risultati di laboratorio, età o comorbidità.
Nel loro insieme, si osservano una serie di anomalie di laboratorio e di imaging nel COVID-19 post-acuto, sebbene molti dei risultati della risonanza magnetica cardiaca non vengano rilevati a un tasso significativamente più elevato rispetto ai controlli sani in alcuni studi. Da notare, l'unico studio che si è concentrato oltre il periodo di 1-3 mesi dopo la diagnosi non ha trovato nessuna differenza significativa nei parametri di risonanza magnetica cardiaca tra i sopravvissuti a COVID-19 e i controlli. Inoltre, nessuno di questi studi ha trovato correlazioni tra i risultati anormali della risonanza magnetica cardiaca e le anomalie dei biomarcatori o dei tessuti. In effetti, **gli ultimi studi sono molto più rassicuranti, suggerendo che i risultati**

precedenti erano probabilmente sovrainterpretati e il follow-up di pazienti asintomatici con COVID-19 e anomalie dell'imaging ha ampiamente mostrato la funzione ventricolare sinistra preservata. Saranno necessari studi a lungo termine per monitorare lo stato funzionale e osservare queste anomalie di imaging.
In sintesi, lo spettro di un'imminente epidemia di HF causata dalla miocardite indotta da COVID-19 sembra molto meno probabile di quanto si temeva circa 1 anno fa.
Probabili sequele a lungo termine. A causa dell'alto tasso di eventi cardiovascolari clinicamente significativi che possono verificarsi durante COVID-19 acuto, tra cui infarto miocardico acuto, ictus, tromboembolia venosa e sviluppo di aritmie, sono attese alcune sequele a lungo termine. **È probabile che si verifichi un aumento dei tassi di disfunzione sistolica e scompenso cardiaco clinico dalla presentazione ritardata in ospedale con infarto miocardico acuto e possibilmente correlati a miocardite e cardiomiopatia da stress.**
I sopravvissuti a COVID-19 hanno il potenziale di sviluppare ipertensione polmonare secondaria a malattia tromboembolica venosa. La necessità di interventi per il controllo cardiaco delle aritmie, comprese le procedure di ablazione e/o il posizionamento di cardioverter-defibrillatori impiantabili, potrebbero aumentare. Inoltre, potrebbe esistere una sovrapposizione tra la sindrome da tachicardia ortostatica posturale, la sindrome da stanchezza cronica e la sindrome da COVID-19 post-acuta.

19. Pednekar P, Amoah K, Homer R, Ryu C, Lutchmansingh DD. **Case Report: Bullous Lung Disease Following COVID-19.** Front Med (Lausanne). 2021 Nov 17;8:770778. doi: 10.3389/fmed.2021.770778. PMID: 34869488; PMCID: PMC8635639.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34869488/

Abstract
Oltre l'87% dei pazienti riferisce la persistenza di almeno un sintomo dopo il recupero dalla malattia di Coronavirus 2019 (COVID-19). La dispnea è uno dei sintomi più frequentemente riportati a seguito dell'infezione da sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus-2 (SARS CoV-2) con anomalie radiologiche toraciche persistenti fino a 3 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi. Queste anomalie radiologiche sono variabili e più comunemente includono opacità a vetro smerigliato, reticolazioni, attenuazione del mosaico, bande parenchimali, ispessimento del setto interlobulare, bronchiectasie e alterazioni simil-fibrotiche. Tuttavia, in questo caso clinico, descriviamo i risultati della malattia polmonare bollosa come complicazione dell'infezione da

SARS CoV-2. Mentre la pandemia continua, è necessario comprendere le molteplici manifestazioni respiratorie delle sequele post-acute di COVID-19.

Un uomo di 61 anni senza una significativa storia medica passata si è presentato con un peggioramento della dispnea della durata di 2 giorni. **Tre mesi prima** della presentazione, è stato **ricoverato in ospedale per insufficienza respiratoria ipossiemica acuta dovuta a polmonite COVID-19** gestita da pressione positiva a due livelli delle vie aeree, complicata da pneumomediastino e pneumotorace destro che ha richiesto pleurodesi chimica.
Questo decorso ospedaliero acuto è stato anche complicato da un **embolo polmonare** del lobo inferiore sinistro per il quale è stato somministrato Apixaban. Una settimana dopo la dimissione, è stato ricoverato con dispnea ingravescente. Le colture dell'espettorato, le emocolture e il test dell'antigene urinario per lo streptococcus pneumoniae e la legionella erano negativi. È stato trattato con **10 giorni di antibiotici** data la progressione dei sintomi respiratori e il peggioramento dell'ipossia. La ripetizione dell'angio-TC ha mostrato la progressione delle opacità diffuse a vetro smerigliato senza evidenza di infarto polmonare con un **nuovo embolo polmonare subsegmentale nel lobo inferiore destro**. L'ecografia degli arti inferiori è risultata negativa per trombosi venosa profonda ed è stato somministrato Warfarin a causa del fallimento di Apixaban.
In questa presentazione attuale, era ipossiemico e una **scansione TC ripetuta del torace ha mostrato un'estesa malattia polmonare bollosa in tutto il polmone destro con spostamento del mediastino**, non riportato su precedenti immagini. Non aveva una storia familiare di malattie polmonari o malattie del tessuto connettivo. Prima dell'infezione da SARS CoV-2, era un **accanito maratoneta**, ha lavorato come ingegnere civile **senza alcuna esposizione professionale e non ha mai fumato** prodotti del tabacco, vaporizzato sigarette elettroniche o usato droghe illecite. L' esame obiettivo era significativo solo per i suoni respiratori ridotti sul lato destro. I suoi dati di laboratorio, come la ripetizione della PCR nasale per SARS CoV-2, l'alfa-1 antitripsina e i livelli dell'enzima di conversione dell'angiotensina, erano irrilevanti. È stato sottoposto con successo a chirurgia toracoscopica video-assistita con **resezione a cuneo del lobo inferiore destro e pleurodesi chimica**. La patologia ha escluso un pneumotorace loculato e ha **confermato la presenza di bolle localizzate all'interno del parenchima polmonare.**
La malattia polmonare bollosa è stata descritta secondariamente all'uso di cocaina, sigaretta o marijuana ed enfisema, sarcoidosi, deficit di alfa-1 antitripsina, sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos e

esposizione inalatoria alla fibra di vetro. Tuttavia, il nostro paziente non aveva una storia familiare di malattie polmonari, esposizioni professionali o una storia di fumo e il suo esame fisico non era indicativo né della sindrome di Marfan né di quella di Ehlers-Danlos. Poiché non vi erano prove di una malattia polmonare sottostante prima del suo ricovero in ospedale, sono state escluse eziologie comuni di malattia polmonare bollosa e, data l'associazione temporale con l'infezione da SARS CoV-2, abbiamo ipotizzato che la sua malattia polmonare bollosa fosse correlata a COVID-19.
Lo sviluppo di bolle a seguito di COVID-19 è stato segnalato in pazienti di sesso maschile di età compresa tra 30 e 55 anni senza precedenti di malattie polmonari o di ventilazione meccanica, simile al nostro paziente. La gravità della presentazione acuta può variare tra COVID-19 da lieve a moderato con alterazioni polmonari bollose rilevate già 14 giorni dopo l'infezione iniziale. L'intervento chirurgico non è stato offerto di routine a questi pazienti ed è stato ritenuto necessario solo in base alla presenza di complicanze respiratorie.

20. Kaggwa MM, Favina A, Najjuka SM, Zeba Z, Mamun MA, Bongomin F. **Excessive eating and weight gain:A rare post-acute COVID-19 syndrome.** Diabetes Metab Syndr. 2021 Sep-Oct;15(5):102252. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102252. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34438358; PMCID: PMC8380066.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34438358/

Abstract
COVID-19 è una malattia multisistemica associata a diversi disordini metabolici. Gli studi riportano che le sindromi post-acute COVID-19 (PAC) continuano ad evolversi, tuttavia, la polifagia non è rara. Qui riportiamo una rara occorrenza di polifagia in un paziente a seguito di malattia acuta da COVID-19. Una donna ugandese di 41 anni con una storia medica passata negativa si è presentata con lamentele di appetito eccessivo, consumo di grandi quantità di cibo, incapacità di sentirsi soddisfatta, incapacità di controllare il desiderio di mangiare e aumento di peso 6 mesi dopo il recupero da un lieve episodio di polmonite acuta da COVID-19. Il suo indice di massa corporea è salito a 30 Kg/m2 da 22 Kg/m2 prima di soffrire di COVID-19. Non c'era storia di poliuria, polidipsia, prurito o precedenti disturbi alimentari o storia correlata. L'indagine ha rilevato che la tomografia computerizzata del cervello era normale, la glicemia a digiuno era 5,6 mmol/L (intervallo normale, 3,9-7,0 mmol/L), il livello dell'ormone adrenocorticotropina era 8,763 pg/mL (intervallo normale, 6e40 pg/mL), la velocità di eritrosedimentazione era di 12 mm/ora (0-30 mm/ora), ma si è verificato un aumento del livello di emoglobina glicosilata (HbA1c, 7,7%). Ha iniziato la psicoterapia e i cambiamenti comportamentali con buoni risultati. La polifagia può essere uno dei rari PAC, che richiedono ulteriori ricerche.

Tra i sintomi del long COVID-19, in precedenza era stata segnalata la polifagia. Tuttavia, non è stata fornita alcuna descrizione dettagliata dell'esperienza. Pertanto, questo caso clinico è il primo a descrivere un paziente con polifagia in seguito a una malattia acuta da COVID-19.
Una donna di 41 anni, che si è completamente ripresa da una polmonite acuta da COVID-19 sei mesi prima, è stata indirizzata dal suo medico di base presso il trattamento COVID-19 alla struttura psichiatrica con denunce di palpitazioni frequenti e irrequietezza. Le principali preoccupazioni della paziente includevano: (i) consumo frequente di grandi quantità di pasti, (ii) aumento dell'appetito e (iii) aumento di peso; tutto è iniziato dopo il recupero da COVID-19.
Il suo appetito è aumentato e ha iniziato a mangiare più del solito, da due a tre pasti al giorno, a seconda della situazione. Ha progressivamente aumentato la frequenza e la quantità di pasti al giorno a **due pasti ogni 2 h durante il giorno**. Ciò includeva spuntini e thè frequenti nello stesso periodo di un pasto. **Poteva mangiare la quantità di cibo consumata in precedenza da tre membri della sua famiglia.** A quel tempo, poteva aggiungere 2 L di porridge con quantità eccessive di zucchero. Non era selettiva sul tipo di cibo che poteva mangiare. Poteva mangiare qualsiasi cosa fosse disponibile e occasionalmente aveva voglia di mangiare cibo ogni volta che vedeva qualcun altro mangiare. Durante i suoi spostamenti quotidiani al lavoro, portava snack e thè da utilizzare durante la pista. Nel caso avesse bisogno di un pasto extra durante il viaggio, potrebbe usare i suoi soldi per il trasporto per comprare spuntini da altri.
Inoltre, mangiava fino a sentirsi a disagio ma non poteva essere soddisfatta. Potrebbe svegliarsi nel cuore della notte per mangiare e dormire bene la notte. Durante questo periodo di malattia, è **aumentata drasticamente di peso dai 60 kg prima del COVID-19 agli attuali 76 kg.** Il suo indice di massa corporea (**BMI) è aumentato rispettivamente da 22 Kg/m2 a 30 Kg/m2. Quando la paziente non mangiava, soffriva di tremori, mancanza di respiro, tremori, mal di testa, dolore alle gambe, problemi di memoria (ad esempio, dimenticando dove ha messo i documenti) e irritabilità.** Una volta mangiato uno spuntino, questi sintomi si risolverebbero spontaneamente. Credeva fermamente che mangiare fosse una cura per i suoi sintomi.
Non ha precedenti di disturbi legati all'alimentazione, ansia, depressione, disturbi dell'umore, psicosi o abuso di droghe; allo stesso modo, nella sua famiglia. Non c'era alcun fattore di stress noto. Non ha condizioni mediche croniche come ipertensione, diabete mellito, disturbi immunologici, ematologici e nutrizionali, nemmeno poliuria, polidipsia o prurito.
Dopo opportuni accertamenti, la paziente è stata avviata per la gestione comportamentale per la polifagia (cioè, creazione di un orario per

mangiare, incoraggiare un minimo di 30 minuti di esercizi aerobici al giorno e assumere caffeina al posto del porridge). Di conseguenza, la glicemia a digiuno è scesa all'interno dell'intervallo normale (5,6 mmol/L).
COVID-19 è un'infezione multisistemica che coinvolge il SNC causando molti altri sintomi come mal di testa, vertigini, annebbiamento cerebrale, tremori, rigidità degli arti, confusione, ecc. **Ipotizziamo il possibile meccanismo da correlare alla meningoencefalite del SNC a seguito di infezione da SARS CoV-2 e la successiva degenerazione di neuroni e gliali cellule a causa della risposta infiammatoria, che porta alla degenerazione neuronale. La degenerazione può portare al danneggiamento di importanti vie che controllano l'appetito portando alla polifagia.** Inoltre, il danno può portare alla rottura dell'asse neuroipofisario e della sua interazione ormonale che porta al fallimento nel controllo dell'appetito. Il COVID-19 provoca occlusione vascolare (immunotrombosi) a causa dell'intenso processo infiammatorio e immunologico che induce, portando all'ischemia dei tessuti neuronali coinvolti nel controllo dell'appetito. L'ischemia può anche essere secondaria a grave ipossiemia dovuta a grave sindrome da distress respiratorio acuto durante la fase grave di COVID-19.
Fattori oressigenici come la grelina sono stimolati durante l'infiammazione sistemica.

21. Salzano C, Saracino G, Cardillo G. **Possible Adrenal Involvement in Long COVID Syndrome.** Medicina (Kaunas). 2021 Oct 11;57(10):1087. doi: 10.3390/medicina57101087. PMID: 34684123; PMCID: PMC8537520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34684123/

Abstract
Contesto: un numero significativo di pazienti con COVID-19 presenta sintomi prolungati, noti come Long COVID. I sintomi più frequenti sono affaticamento e disfunzione cognitiva. Descriviamo un paziente affetto da Long COVID in cui è stato evidenziato il coinvolgimento surrenalico. Metodi: Il paziente ha descritto sintomi COVID lunghi che persistono 3 mesi dopo la negativizzazione del test del tampone molecolare. I sintomi principali erano debolezza, annebbiamento del cervello, vertigini e dolori muscolari e articolari. Sono stati condotti tutti i pannelli di laboratorio di routine per l'infiammazione, l'anemia e la funzionalità tiroidea ed epatica. Inoltre, **le determinazioni del cortisolo salivare e del DHEA-S sono state utilizzate per calcolare l'indice di stress surrenale (ASI). Risultati: tutti i test sono risultati negativi, tranne l'ASI che ha mostrato livelli molto bassi di cortisolo libero. Il paziente ha iniziato la supplementazione di idrocortisone acetato. Conclusione: i sintomi lunghi del COVID potrebbero essere spiegati da un**

coinvolgimento surrenalico, dovuto a un'azione COVID-19 sulle ghiandole surrenali e da un effetto collaterale iatrogeno della terapia con glucocorticoidi elevati durante l'infezione da COVID-19. La determinazione del cortisolo salivare è efficace per stabilire un corretto piano di recupero.
I sintomi long COVID possono essere dovuti all'insufficienza di cortisolo libero, a causa della soppressione della via di sintesi del cortisolo indotta dal desametasone e il cortisolo salivare è efficace per mostrare questa mancanza che può essere mascherata dalla normale produzione di cortisolo e dall'elevata sintesi di CBG.

LONG COVID-19 – REVIEW (1.9.2021-13.12.2021)

1. Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. **Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19.** Auton Neurosci. 2021 Nov;235:102841. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102841. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34265539; PMCID: PMC8254396.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265539/

   Abstract
   Molti sintomi della sindrome da COVID post-acuta appaiono di natura autonomica, suggerendo che la compromissione autonomica può svolgere un ruolo centrale nella fisiopatologia sottostante. In questa review, discutiamo i sintomi e le manifestazioni autonomiche della sindrome COVID post-acuta, i potenziali meccanismi coinvolti e le direzioni future per una migliore comprensione di questa nuova condizione.

2. Hsieh TC, Edwards NC, Bhattacharyya SK, Nitschelm KD, Burnett AL. **The Epidemic of COVID-19-Related Erectile Dysfunction: A Scoping Review and Health Care Perspective.** Sex Med Rev. 2021 Sep 20:S2050-0521(21)00077-9. doi: 10.1016/j.sxmr.2021.09.002. Epub ahead of print. PMID: 34732316; PMCID: PMC8450276.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732316/

   Abstract
   Introduzione: si prevede che l'infezione da COVID-19 sia associata a una maggiore probabilità di disfunzione erettile (DE). Considerando l'elevata trasmissibilità di COVID-19, l'ED può essere una conseguenza preoccupante per un ampio segmento della popolazione.
   Obiettivi: (1) riassumere le prove pubblicate esistenti per l'impatto di COVID-19 sulla prevalenza, gravità, trattamento e gestione dell'ED; e (2) identificare le tendenze relative alla salute nella letteratura

emergente e identificare le lacune nella letteratura di ricerca esistente e formulare raccomandazioni per le future esigenze di ricerca nell'area.
Metodi: Il 27 aprile 2021 è stata condotta una ricerca bibliografica di scoping. È stata seguita la lista di controllo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-ScR). La ricerca della letteratura è stata eseguita su PubMed utilizzando i termini: COVID-19, erettile, sessuale e disfunzione. Un totale di 693 pubblicazioni sono state selezionate per la pertinenza. Gli studi sono stati valutati per il loro livello di evidenza sulla base del disegno dello studio e del rigore della metodologia.
Risultati: l'evidenza che l'infezione da COVID-19 causa o influisce sulla disfunzione erettile è convincente. Sono emersi quattro argomenti riguardanti la natura dell'associazione tra COVID-19 ed ED: (1) l'impatto biologico dell'infezione da COVID-19 sull'ED; (2) l'impatto sulla salute mentale di COVID-19 sull'ED; (3) l'impatto di COVID-19 sulla gestione dell'ED e sull'accesso al trattamento per l'ED; e (4) disparità di salute e impatto di COVID-19 sull'ED. Sono necessari studi a lungo termine e ben progettati per chiarire la portata dell'impatto di COVID-19 sull'ED. La pandemia ha messo in luce diverse vulnerabilità all'interno dei sistemi sanitari e sociali di tutto il mondo.
Conclusione: COVID-19 ha un impatto unicamente dannoso sulla salute degli uomini e sulla funzione erettile attraverso meccanismi biologici, di salute mentale e di accesso all'assistenza sanitaria. Al calare della pandemia, potrebbero essere necessarie strategie per identificare gli effetti a lungo termine e un ulteriore supporto sanitario per mitigare adeguatamente l'impatto di COVID-19 sulla salute degli uomini.

Bibliografia Minima

WHO, *A clinical case definitivo of post Covid-19 condition by a Delphi consensus, 6 Ottobre 2021*

Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020 May;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161990; PMCID: PMC7087935.

Tadic M, Cuspidi C, Sala C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? J Clin Hypertens (Greenwich). 2020 Jun;22(6):943-948. doi: 10.1111/jch.13912. Epub 2020 May 29. PMID: 32472662; PMCID: PMC7300807
Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, Mai Q, Yeh C, Muhammad LN, Harris KE, Bochner BS, Grammer LC, Greenberger PA, Kalhan R, Kuang FL, Saltoun CA, Schleimer RP, Stevens WW, Peters AT. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020 Aug;146(2):307-314.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.010. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32554082; PMCID: PMC7295471.

COVID-19: Answers to frequent Questions: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/03/Final-COVID-19-answers-to-frequent-questions-25.3.2020-1.pdf

Codispoti CD, Bandi S, Patel P, Mahdavinia M. Clinical course of asthma in 4 cases of coronavirus disease 2019 infection. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Aug;125(2):208-210. doi: 10.1016/j.anai.2020.05.009. Epub 2020 May 11. PMID: 32437838; PMCID: PMC7211613.

Davido B, Seang S, Tubiana R, de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? Clin Microbiol Infect. 2020 Jul 23:S1198-743X(20)30436-5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.028. Epub ahead of print. PMID: 32712242; PMCID: PMC7376333.

Gasmi A, Noor S, Tippairote T, Dadar M, Menzel A, Bjørklund G. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. Clin Immunol. 2020 Jun;215:108409. doi: 10.1016/j.clim.2020.108409. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32276137; PMCID: PMC7139252.

Güner R, Hasanoğlu I, Aktaş F. COVID-19: Prevention and control measures in community. Turk J Med Sci. 2020 Apr 21;50(SI-1):571-577. doi: 10.3906/sag-2004-146. PMID: 32293835; PMCID: PMC7195988.

Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026. PMID: 32784198

Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J. 2020 May 14;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020. PMID: 32217650; PMCID: PMC7098485.

Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, Walshaw C, Kemp S, Corrado J, Singh R, Collins T, O'Connor RJ, Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. 2020 Jul 30. doi: 10.1002/jmv.26368. Epub ahead of print. PMID: 32729939.

Mayer KP, Sturgill JL, Kalema AG, Soper MK, Seif SM, Cassity EP, Hatton Kolpek J, Dupont-Versteegden EE, Montgomery-Yates AA, Morris PE. Recovery from COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: the potential role of an intensive care unit recovery clinic: a case report. J Med Case Rep. 2020 Sep 10;14(1):161. doi: 10.1186/s13256-020-02481-y. PMID: 32912329.

Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, Liu W, Zeng H, Tao Q, Xia L. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 May 12:S1936-878X(20)30403-4. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004. Epub ahead of print. PMID: 32763118; PMCID: PMC7214335.

Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, Zhou X, Liu X, Huang X, Yuan S, Chen C, Gao F, Huang J, Shan H, Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. Respir Res. 2020 Jun 29;21(1):163. doi: 10.1186/s12931-020-01429-6. PMID: 32600344; PMCID: PMC7323373.

Iancu GM, Solomon A, Birlutiu V. Viral exanthema as manifestation of SARS-CoV-2 infection: A case report. Medicine (Baltimore). 2020 Aug 28;99(35):e21810. doi: 10.1097/MD.0000000000021810. PMID: 32871902; PMCID: PMC7458202.

Johnston SL. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? Allergy. 2020 Jul;75(7):1543-1545. doi: 10.1111/all.14348. PMID: 32358994; PMCID: PMC7267381.
Kamps BS, Hoffmann C, eds. Covid Reference, Edition 2020-4. www.covidreference. Com

COVID-19 Complications, BMJ https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168/complications

Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, Chacko L, Brown JT, Jeetley PS, Goldring J, Jacobs M, Lamb LE, Negus R, Wolff A, Moon JC, Xue H, Kellman P, Patel N, Fontana M. COVID-19: Myocardial Injury in Survivors. Circulation. 2020 Sep 15;142(11):1120-1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049252. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32673505; PMCID: PMC7492396.

Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, Rayes O, Schmidt CJ, Wilson AM, Farver CF, Myers JL. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. Histopathology. 2020 Oct;77(4):570-578. doi: 10.1111/his.14180. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32542743; PMCID: PMC7323403.

Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, Tong YG, Shi YX, Ni XB, Liao YS, Li WJ, Jiang BG, Wei W, Yuan TT, Zheng K, Cui XM, Li J, Pei GQ, Qiang X, Cheung WY, Li LF, Sun FF, Qin S, Huang JC, Leung GM, Holmes EC, Hu YL, Guan Y, Cao WC. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature. 2020 Jul;583(7815):282-285. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32218527.

Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. Eur Respir J. 2020 Aug 13;56(2):2002108. doi: 10.1183/13993003.02108-2020. PMID: 32817205; PMCID: PMC7424116.

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509.

Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. J Transl Int Med. 2017 Jun 30;5(2):90-92. doi: 10.1515/jtim-2016-0016. PMID: 28721340; PMCID: PMC5506407.

Liu D, Zhang W, Pan F, Li L, Yang L, Zheng D, Wang J, Liang B. The pulmonary sequalae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. Respir Res. 2020 May 24;21(1):125. doi: 10.1186/s12931-020-01385-1. PMID: 32448391; PMCID: PMC7245637.

Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. Published online July 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557

Lim ST, Janaway B, Costello H, Trip A, Price G. Persistent psychotic symptoms following COVID-19 infection. BJPsych Open. 2020 Jul 22;6(5):e105. doi: 10.1192/bjo.2020.76. PMID: 32696735; PMCID: PMC7477483.

Liu F, Cai ZB, Huang JS, Niu HY, Yu WY, Zhang Y, Yan TB, Chen C, Liu Y, Xu AF. Repeated COVID-19 relapse during post-discharge surveillance with viral shedding lasting for 67 days in a recovered patient infected with SARS-CoV-2. J Microbiol Immunol Infect. 2020 Aug 6:S1684-1182(20)30174-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.07.017. Epub ahead of print. PMID: 32807688; PMCID: PMC7406422.

Luk HKH, Li X, Fung J, Lau SKP, Woo PCY. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. Infect Genet Evol. 2019 Jul;71:21-30. doi: 10.1016/j.meegid.2019.03.001. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30844511; PMCID: PMC7106202.

Martins-Filho PR, Barreto-Filho JAS, Santos VS. Myocardial Injury Biomarkers and Cardiac Complications Associated with Mortality in Patients with COVID-19. Arq Bras Cardiol. 2020 Aug 28;115(2):273-277. Portuguese, English. doi: 10.36660/abc.20200372. PMID: 32876196.

Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. Nat Rev Endocrinol. 2020 Jul;16(7):341-342. doi: 10.1038/s41574-020-0364-6. PMID: 32327737; PMCID: PMC7187148.

Méndez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gómez-Grande A, Ruiz-Ortiz M, Blanco-Palmero VA, Azcarate-Diaz FJ, Rábano-Suárez P, Álvarez-Torres E, de Fuenmayor-Fernández de la Hoz CP, Pérez DV, Rodríguez-Montalbán R, Pérez-Rivilla A, Catalán JS, González AR, González de la Aleja J. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. Neurology. 2020 Jul 8:10.1212/WNL.0000000000010282. doi: 10.1212/WNL.0000000000010282. Epub ahead of print. PMID: 32641525.

Miglis MG, Prieto T, Shaik R, Muppidi S, Sinn DI, Jaradeh S. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. Clin Auton Res. 2020 Sep 3:1–3. doi: 10.1007/s10286-020-00727-9. Epub ahead of print. PMID: 32880754; PMCID: PMC7471493.
Monateri P.G., Bona M., Oliva U., Il nuovo danno alla persona, Giuffré ed., Milano, 1999.

Na KR, Kim HR, Ham Y, Choi DE, Lee KW, Moon JY, Kim YS, Cheon S, Sohn KM, Kim J, Kim S, Jeong H, Jeon JW. Acute Kidney Injury and Kidney Damage in COVID-19 Patients. J Korean Med Sci. 2020 Jul 20;35(28):e257. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e257. PMID: 32686373; PMCID: PMC7371456.

Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med. 2020 Aug;288(2):192-206. doi: 10.1111/joim.13091. Epub 2020 May 13. PMID: 32348588; PMCID: PMC7267177.

Podlasin RB, Kowalska JD, Pihowicz A, Wojtycha-Kwaśnica B, Thompson M, Dyda T, Czeszko-Paprocka H, Horban A. How to follow-up a patient who received tocilizumab in severe COVID-19: a case report. Eur J Med Res. 2020 Aug 27;25(1):37. doi: 10.1186/s40001-020-00438-x. PMID: 32854774; PMCID: PMC7450912.

Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. Mod Pathol. 2020 Jun 22:1–11. doi: 10.1038/s41379-020-0603-3. Epub ahead of print. PMID: 32572155; PMCID: PMC7306927.

Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, Daniels CJ. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. JAMA Cardiol. 2020 Sep 11:e204916. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4916. Epub ahead of print. PMID: 32915194; PMCID: PMC7489396.

Rubin R. As Their Numbers Grow, COVID-19 "Long Haulers" Stump Experts. JAMA. 2020 Sep 23. doi: 10.1001/jama.2020.17709. Epub ahead of print. PMID: 32965460.

Sidaway P. COVID-19 and cancer: what we know so far. Nat Rev Clin Oncol. 2020 Jun;17(6):336. doi: 10.1038/s41571-020-0366-2. PMID: 32265531; PMCID: PMC7136993.

Al-Quteimat OM, Amer AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients. Am J Clin Oncol. 2020 Jun;43(6):452-455. doi: 10.1097/COC.0000000000000712. PMID: 32304435; PMCID: PMC7188063.

Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol. 2016 Jun;24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27012512; PMCID: PMC7125511.

Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. Viruses. 2018 Feb 24;10(2):93. doi: 10.3390/v10020093. PMID: 29495250; PMCID: PMC5850400.

Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. Int J Antimicrob Agents. 2020 Jun;55(6):105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948. Epub 2020 Mar 19. Erratum in: Int J Antimicrob Agents. 2020 Sep;56(3):106137. PMID: 32201353; PMCID: PMC7156162.

Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. Nat Rev Drug Discov. 2016 May;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26868298; PMCID: PMC7097181.