

Le cefalee al tempo del COVID-19: revisione della recente letteratura e nuovo approccio gestionale dei pazienti cefalalgici

Elena Guaschino^{1}, Cristina Tassorelli^{1,2}, Roberto De Icco^{1,2}, Vito Bitetto¹, Gloria Vaghi^{1,2}, Giorgio Sandrini^{2,3}, Grazia Sances¹*

¹Headache Science Centre, IRCCS Mondino Foundation; ²Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Italy; ³Fondazione CIRNA onlus, Pavia, Italy; *E-mail: elena.guaschino@mondino.it

Riassunto. Nella prima metà del mese di febbraio l'OMS ha annunciato che la malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus, identificato dall'abbreviazione SARS-CoV-2, viene definita COVID-19. I sintomi più frequenti sono febbre, astenia, tosse secca; alcuni pazienti possono presentare sintomi neurologici variabili, tra cui anche cefalea. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite interstiziale, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino la morte. Per il suo impatto epidemiologico e la sua diffusione, la pandemia COVID-19 ha avuto un impatto notevolissimo sull'assistenza sanitaria. Questo si è riflesso sulla gestione dei malati neurologici acuti e cronici. Nel caso delle cefalee si sono aggiunte ulteriori problematiche, legate ai dubbi sull'assunzione di alcuni farmaci di uso comune da un lato e la possibilità che i nuovi farmaci antiemicranici rappresentati dagli anticorpi monoclonali diretti contro il peptide correlato al gene della calcitonina (GCRP) potessero svolgere un ruolo protettivo contro l'infezione da SARS-CoV-2. In questo clima di incertezza, la telemedicina ha assunto un ruolo strategico nel garantire una parziale continuità assistenziale ai cefalalgici.

Parole chiave: COVID-19, cefalea, telemedicina

HEADACHES AT THE TIME OF COVID-19: REVIEW OF RECENT LITERATURE AND NEW MANAGEMENT APPROACH FOR CEPHALALGIC PATIENTS

Abstract. In the first half of February, WHO announced that the respiratory disease caused by the new coronavirus, is called COVID-19. The most frequent symptoms are fever, asthenia, dry cough; some patients may have variable neurological symptoms, including headache. In severe cases, the infection can cause interstitial pneumonia, severe acute respiratory syndrome, kidney failure and even death. Due to its epidemiological impact and its spread, the COVID-19 pandemic has had a very significant impact on health care. This reflected on the management of acute and chronic neurological patients. In the case of headaches, additional problems were added, related to doubts about taking some commonly used drugs on the one hand and the possibility that the new anti-migraine drugs represented by monoclonal antibodies directed against the calcitonin gene related peptide (GCRP) could play a protective role against SARS-CoV-2 infection. In this climate of uncertainty, telemedicine has taken on a strategic role in guaranteeing partial continuity of care for cephalalgics.

Key words: COVID-19, headache, telemedicine

LOS DOLORS DE CABEZA EN EL MOMENTO DE COVID-19: REVISIÓN DE LA LITERATURA RECIENTE Y EL NUEVO ENFOQUE DE MANEJO DE PACIENTES CEFALÁLGICOS

Resumen. En la primera mitad de febrero, la OMS anunció que la enfermedad respiratoria causada por el nuevo coronavirus, identificado por la abreviatura SARS-CoV-2, se llama COVID-19. Los síntomas más frecuentes son fiebre, astenia, tos seca; Algunos pacientes pueden tener síntomas neurológicos variables, como dolor de cabeza. En casos severos, la infección puede causar neumonía intersticial, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal e incluso la muerte. Debido a su impacto epidemiológico y su propagación, la pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto muy significativo en la atención médica. Esto se reflejó en el manejo de pacientes neurológicos agudos y crónicos. En el caso de los dolores de cabeza, se agregaron problemas adicionales, relacionados con las dudas sobre la toma de algunos medicamentos de uso común, por un lado, y la posibilidad de que los nuevos medicamentos contra la migraña representados por anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (GCRP) pudieran desempeñar un papel protector contra la infección por SARS-CoV-2. En este clima de incertidumbre, la telemedicina ha asumido un papel estratégico para garantizar la continuidad parcial de la atención de las cefalálgicas.

Palabras clave: COVID-19, dolor de cabeza, telemedicina

Generalità sui coronavirus e sulle sindromi correlate

I coronavirus sono una vasta famiglia di virus noti per causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la Sindrome respiratoria mediorientale (MERS, Middle East Respiratory Syndrome) e la Sindrome respiratoria acuta grave (SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome). Sono virus RNA a filamento positivo, con aspetto simile a una corona al microscopio elettronico, identificati a metà degli anni '60 e noti per infettare l'uomo ed alcuni animali (inclusi uccelli e mammiferi), le cui cellule bersaglio primarie sono quelle epiteliali del tratto respiratorio e gastrointestinale. Sette coronavirus sono stati identificati e si sono dimostrati in grado di infettare l'uomo causando raffreddore comune, ma anche gravi infezioni del tratto respiratorio inferiore (1); altri coronavirus umani sono stati identificati (Betacoronavirus) come responsabili della SARS-CoV, MERS-CoV e 2019-nCoV (ora denominato SARS-CoV-2). Quest'ultimo, è un nuovo ceppo di coronavirus mai identificato prima di essere segnalato a Wuhan, in Cina, a dicembre 2019. Nella prima metà del mese di febbraio (precisamente l'11 febbraio) l'OMS ha annunciato che la malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus è stata definita COVID-19. La nuova sigla è la sintesi dei termini CO-rona VI-rus D-isease e dell'anno d'identificazione, 2019. I sintomi più comuni del paziente affetto

da COVID-19 sono rappresentati da febbre, astenia, tosse secca. Alcuni pazienti possono presentare congestione nasale, rinorrea, odinofagia, dolori muscolari o diarrea. Questi sintomi sono generalmente lievi ed iniziano gradualmente. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite interstiziale, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino la morte. Alcune persone si infettano ma non sviluppano alcun sintomo. Generalmente nei bambini e nei giovani adulti i sintomi sono lievi e ad inizio lento, mentre circa 1 persona su 5 con COVID-19 si ammala gravemente e presenta difficoltà respiratorie, richiedendo il ricovero in ambiente ospedaliero (2). Le persone anziane e quelle con malattie pre-esistenti, come ipertensione, malattie cardiache o diabete e i pazienti immunodepressi (per patologia congenita o acquisita o in trattamento con farmaci immunosoppressori, trapiantati) hanno maggiori probabilità di sviluppare forme gravi di malattia. Il nuovo coronavirus è, dunque, un virus respiratorio che si diffonde principalmente attraverso il contatto con le goccioline del respiro delle persone infette espulse tramite la saliva, tossendo e starnutendo o per contatti diretti personali, ad esempio toccando con le mani contaminate (non ancora lavate) bocca, naso o occhi. In rari casi il contagio può avvenire attraverso contaminazione fecale. È verosimile anche la trasmissione da persone nelle fasi prodromiche della malattia, quindi ancora senza sintomi.

I coronavirus possono attaccare il tessuto cerebrale

Con il proseguire del contagio e della pandemia globale, si è anche evidenziato un coinvolgimento del sistema nervoso centrale: le manifestazioni principali riguardano la ricorrenza di eventi cerebro-vascolari, alterazioni dello stato di coscienza ed alterazioni muscolari, documentate da un aumento dei livelli sierici di CPK. I sintomi neurologici nei pazienti COVID positivi possono manifestarsi con ictus nel 6% dei casi (il virus influenza profondamente i meccanismi della coagulazione), alterazioni dello stato di coscienza (confusione, stato soporoso, crisi epilettiche) nel 15% e danno muscolare nel 19%. Altri pazienti possono presentare sintomi da encefalite, da mielite e da interessamento dei nervi periferici. La maggior parte dei quadri di COVID-19 con interessamento neurologico sembrano attribuibili ad una tempesta citochinica, indotta da difese immunitarie esageratamente attivate e fuori controllo (3). I diversi quadri neurologici con i quali può presentarsi l'infezione da SARS-CoV-2 rientrano in tre categorie: espressioni neurologiche dei sintomi della malattia di base (cefalea, vertigini, disturbi dello stato di coscienza, atassia, manifestazioni epilettiche, ictus), sintomi di origine neuro-periferica (ipo-ageusia, iposmia, neuralgia) e sintomi di danno muscolare scheletrico, spesso associati a danno epatico o renale, che possono comportare alterazione dello stato di coscienza, alterazioni di tipo epilettico (spesso stati di male epilettico), ma anche manifestazioni periferiche come polineuropatia o grave danno muscolare (3). Una possibile via di accesso del virus al sistema nervoso centrale è rappresentata dalla mucosa olfattoria; il danno delle vie olfattorie comporterebbe la diffusione del virus all'interno del sistema nervoso centrale e dei nuclei respiratori (4), tali da spiegare anche alcune alterazioni del respiro di questi pazienti, che appaiono improvvisamente e che sono solo in parte motivate dalla gravissima polmonite interstiziale. In altre parole, il danno indotto dal virus a carico del sistema nervoso centrale, potrebbe contribuire alla morte improvvisa per insufficienza respiratoria presentata da alcuni pazienti con compromissione del sistema nervoso. Il meccanismo patofisiologico attraverso il quale il virus SARS-CoV-2, può entrare a livello del sistema nervoso centrale è simile a quello dei virus SARS, MERS

e di altri virus respiratori, e consiste in una diffusione attraverso la via neuronale ematogena o retrograda. È stato dimostrato che tali virus entrano nell'epitelio respiratorio attraverso l'attacco di una proteina spike (viral S gene) con il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) 2 (ACE2R), per cui il virus SARS-CoV-2 ha un'affinità particolare. Sebbene l'ACE2R si trovi primariamente nell'epitelio alveolare polmonare, si può trovare anche sulla superficie dei neuroni del sistema nervoso centrale, quindi il virus può entrare attraverso la lamina cribrosa per via nasofaringea e per via ematica, essendo l'ACE2R espresso sull'epitelio delle vie aeree superiori e sull'endotelio vascolare (5).

Cefalea e coronavirus

La cefalea viene inclusa tra i sintomi della sindrome COVID-19 come sintomo d'infezione iniziale, presente tra l'11 ed il 14% dei pazienti ospedalizzati COVID-19 positivi (6). I caratteri del dolore non sono specificati ma i possibili meccanismi patofisiologici comprendono l'ipossia in una fase più avanzata di malattia. In fase iniziale, invece, sarebbe rilevante l'attivazione delle terminazioni nervose trigeminali periferiche da parte della SARS-CoV-2 per: i) invasione diretta delle terminazioni nervose trigeminali nella cavità nasale, sebbene la presenza di ACE2R (componente necessario per il legame con il virus) non sia stata ancora dimostrata nelle terminazioni nervose del trigemino periferico; ii) danno vascolare e/o iii) un aumento delle citochine pro-infiammatorie circolanti, in grado di attivare il sistema trigeminovascolare. L'ACE è l'enzima chiave che produce angiotensina II (Ang II), coinvolta nella patogenesi delle malattie cardiovascolari, vasocostrizione e stress ossidativo; al contrario, l'ACE 2 degrada Ang II per generare eptapeptide Ang 1-7 che contrasta l'asse ACE/Ang II/recettore AT1 (AT1R) e che ha funzioni opposte tra cui protezione cardiovascolare, vasodilatazione, stress anti-ossidativo, protezione dei tessuti e anti-nocicezione. Con il legame SARS-CoV-2, l'internalizzazione di ACE2 sotto-regola le sue funzioni, squilibrando le azioni Ang II/AT1R. La produzione di Ang II locale nei neuroni dei gangli della radice dorsale umana e la sua co-localiz-

zazione con la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) possono indicare una partecipazione ed una funzione dell'Ang II nella regolazione della nocicezione. D'altro canto l'Ang II aumenta i livelli circolanti di CGRP, un potente peptide vasoattivo, che ha ruolo chiave nell'emicrania, il cui antagonismo è efficace nel trattamento dell'emicrania stessa (7). L'ipertensione arteriosa e la cefalea sono state a lungo correlate nella letteratura medica; è noto come la cefalea possa essere un sintomo nel caso in cui i valori pressori aumentino repentinamente. Alcuni studi hanno supportato l'ipotesi che gli emicranici abbiano un aumentato rischio di sviluppare ipertensione e che l'ipertensione sia uno dei fattori più importanti di cronicizzazione di un'emicrania episodica. Emicrania ed ipertensione arteriosa possono condividere meccanismi comuni come la disfunzione endoteliale, il deficit di regolazione cardiovascolare autonoma e il coinvolgimento del sistema renina-angiotensina; inoltre, gli effetti preventivi sull'emicrania sono stati evidenziati con diversi farmaci antiipertensivi tipo beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e bloccanti del recettore dell'angiotensina II (8).

Alla luce di queste osservazioni, emerge un possibile collegamento tra l'uso di determinati farmaci ed un aumentato rischio di infezione da COVID-19: questo riguarda i bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS) ed i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare l'ibuprofene, utilizzato nel trattamento sintomatico dell'emicrania, nonché in altri tipi di cefalea o dolore in generale, a causa delle sue forti proprietà analgesiche; entrambi i farmaci sono in grado di aumentare l'espressione dell'ACE2R (9). I RAS bloccanti sono utilizzati appunto nel trattamento profilattico dell'emicrania; tra questi si segnalano captopril e lisinopril (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina - ACE) ed il candesartan (bloccante del recettore dell'angiotensina II tipo 1). Al momento in cui si scrive non esiste tuttavia nessuna chiara evidenza in merito ad una possibile interazione tra questi farmaci e l'infezione da SARS-CoV-2 e pertanto non si ritiene indicato modificare la terapia farmacologica in corso (10). Cautela occorre anche nell'utilizzare corticosteroidi per il potenziale prolungamento della replicazione virale, già osservato nei pazienti con Mers-CoV (11). D'altra parte è stato, invece, ipotizzato un

possibile ruolo benefico dell'uso dei nuovi trattamenti profilattici dell'emicrania con anticorpi monoclonali che agiscono sul CGRP: l'eccessivo rilascio di neuropeptidi come il CGRP potrebbe contribuire alla reattività vasale anormale osservata nella lesione polmonare acuta, sollevando quindi la possibilità che il blocco del CGRP o del suo recettore possa essere benefico in alcuni casi. È noto, anche, come SARS-CoV-2 induca una tempesta citochinica responsabile di febbre, trombocitopenia, linfopenia, coagulopatia e danno epatico. Alcuni studi hanno identificato l'interleuchina 6 (IL6) come marcatore di valutazione della gravità di malattia; il blocco della produzione di IL6 si è dimostrato promettente nel trattamento della risposta iperinflammatoria e, poiché il CGRP induce la produzione di IL6, si è arrivati ad ipotizzare che gli anticorpi diretti contro il CGRP potrebbero aiutare a "mitigare" la risposta iperinflammatoria in casi gravi di COVID-19 (12).

Il ruolo della telemedicina

A causa delle restrizioni imposte nel tentativo di contenere la diffusione del COVID-19, le attività cliniche ospedaliere in generale e, quindi anche, nei Centri Cefalee, sono state drammaticamente ridotte ed annullate a partire dalle fine di febbraio. I ricoveri ospedalieri e gli accessi ambulatoriali in elezione sono stati interrotti al fine di salvaguardare la sicurezza dei pazienti nonché minimizzare la richiesta assistenziale in un contesto di già nota emergenza sanitaria. L'unica possibilità rimaneva quella di garantire il supporto tramite il contatto telefonico o l'utilizzo della e-mail. Dall'esperienza clinica, sappiamo quanto i pazienti sofferenti di cefalea, specie se cronica, risentano positivamente della "presa in carico" da parte dei medici tramite l'organizzazione di controlli ambulatoriali periodici. In un periodo di incertezza generale e di distanziamento sociale, era più che mai necessario attivare un metodo alternativo per garantire una continuità assistenziale ai pazienti affetti da una patologia cronica come la cefalea, che di per sé risente di tutte le situazioni "nuove", dello sconvolgimento delle abitudini di vita, dello stress in generale, con ripercussioni sulla qualità del sonno e nel peggioramento, più in generale, della patologia stessa. Nelle ultime decadi è stato documentato come la telemedicina, tramite ap-

plicazioni per lo smartphone, possa contribuire positivamente al follow-up dei pazienti cronici (13). In molti paesi europei e negli Stati Uniti D'America, la telemedicina rivolta anche ai cefalalgici si è dimostrata utile nonché conveniente e soddisfacente in termini di risultati, se paragonata alle tradizionali visite ambulatoriali (14); tuttavia, molti fattori ne hanno precluso la diffusione: la verifica su larga scala dell'efficacia e della sicurezza clinica rispetto alle visite tradizionali, le possibilità tecnologiche, il garantire la privacy dei pazienti, la rimborabilità. Ad oggi, questa modalità assistenziale non è stata molto sostenuta, nonostante la continua necessità di prendersi cura di pazienti altrimenti impossibilitati a raggiungere le sedi ambulatoriali. All'epoca del COVID-19, la telemedicina si è rilevata attività essenziale per molti specialisti di Centri Cefalee (15) e, sebbene di per sé, non possa sostituire la medicina tradizionale, può sicuramente affiancarla e, tramite canali di comunicazione e tecnologie innovative, migliorare la qualità dell'offerta sanitaria. La telemedicina, infatti, mediante una più diretta interazione tra medico e paziente, rende possibile l'erogazione di servizi sanitari di monitoraggio a distanza di sintomi e risposta alla terapia, garantendo all'utente il consulto del medico anche in situazioni difficili. Alla luce della richiesta di molteplici consulti, conseguenti alla sospensione delle visite in persona, e della necessità di garantire una continuità di supporto ai pazienti affetti da cefalea, anche presso l'Istituto Neurologico C. Mondino di Pavia, è stato attivato un servizio di "visite neurologiche a distanza". A tale scopo è stata selezionata una piattaforma digitale che potesse garantire, prima di tutto, una sicurezza adeguata per la tutela del trattamento dei dati sensibili personali degli utenti e poi la possibilità di stesura di un referto medico ufficiale con indicazioni e prescrizioni terapeutiche specifiche. Il colloquio video-telefonico in tempo reale che simula una visita ambulatoriale *face-to-face*, può, almeno, nell'ambito di una patologia cronica come la cefalea, sostituire periodicamente la consueta visita neurologica di controllo e, mai come in questo periodo, il suo utilizzo si è dimostrato di grade utilità nel mantenere e garantire l'assistenza sanitaria. L'esperienza è stata accolta molto favorevolmente dagli utenti che hanno potuto avere, anche in un momento difficile, il supporto del medico di riferimento.

Bibliografia

1. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H. et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol* 2017; 3:vex 012
2. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 35(5):1545-9
3. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;10
4. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential Sars-Cov 2 may play a role in the respiratory failure of Covid 19 patients. *J Med Virol* 2020 Feb 27:10
5. Werner C, Scullen T, Mathkour M, Zeoli T, Beighley A, Kilgore MD. Neurological impact of coronavirus Disease of 2019: practical considerations for the neuroscience Community *World Neurosurg.* 2020 May 6:S1878-8750(20)30932-3
6. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Grooten TC, Jayarajah U, Weerasekera I, et al. Coronavirus infection (COVID 19) in humans: a scoping review and meta analysis. *Journal of clinical Medicine.* 2020; 9(4); 941
7. Bolay H, Gül A, Baykan B. Covid 19 is a real Headache! *Headache.* 2020 May 15. Online ahead of print.
8. Finocchi C, Sassos D. Headache and Arterial Hypertension. *Neurol Sci.* 2017 May;38(Suppl 1):67-72
9. World Health Organization. Could ibuprofen worsen disease for people with Covid-19? Geneva: World Health Organization; 2020
10. MaassenVanDenBrink A, de Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the covid-19 pandemic, *J Headache Pain.* 2020 Apr 25;21(1):38
11. Food and Drug administration, FDA. Advice Patients on Use of non steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) for Covid 19. March 19, 2020
12. Carrie E. Robertson. Could CGRP antagonist be helpful in the fight against COVID-19? *Headache* 2020 May 9. Online ahead of print.
13. Alexander J. Joshi GP Smartphone applications for chronic pain management. *Acritical appraisal. J.Pain, Re.* 2016; 731-734
14. Hatcher-Martin JM, Adams JL, Anderson ER et al. Telemedicine in neurology: Telemedicine Work Group of the American Academy of Neurology update. *Neurology,* 2020; 94:30-38
15. Grazzi L, Rizzoli P, The adaptation of management of chronic migraine patients with medication overuse to the suspension of treatment protocols during COVID-19 pandemic: lessons from a tertiary Headache Center in Milan, Italy. *Headache,* 2020 Apr 30. Online ahead of print

Intervista a Fabio Blandini: gli studi sul “neurocovid”



IBRO COVID-19 Series: Global Neuroscience Experiences Fabio Bl...
IBRO COVID-19 SERIES:
Global Neuroscience Experiences
Fabio Blandini
Chair, IBRO Pan-European Regional Committee (PERC)

INTERNATIONAL BRAIN
IBRO
RESEARCH ORGANIZATION

IBRO logo: A blue brain silhouette with the letters 'IBRO' in a bold, blue, sans-serif font. Below it, the words 'INTERNATIONAL BRAIN' and 'RESEARCH ORGANIZATION' are written in a smaller, blue, sans-serif font.

Thumbnail image: A close-up of a grey, porous, rock-like structure with several bright red, crystalline or mineral-like formations protruding from it.

Il professor Fabio Blandini, Direttore Scientifico della Fondazione Mondino e chair della sezione europea dell'International Brain Research Organization (IBRO PERC) interviene sul tema della ricerca medica scientifica intorno alle più evidenti complicanze neurologiche in pazienti affetti da SARS-CoV-2, legate alla capacità del virus di raggiungere il cervello provocando una condizione clinica che si inizia a definire “Neurocovid”.

Per vedere tutti gli episodi del ciclo IBRO COVID-19 Series – Global Neuroscience Experiences:

[→ ibro-covid-19-series](#)

<http://www.mondino.it/intervista-blandini-neurocovid/>