



ACCESSO APERTO

MODIFICATO DA

Feten Fekih-Romdhane,  
Università El Manar di Tunisi, Tunisia

RIVEDUTO DA

Mostafa Meshref,  
Università di Al-Azhar, Egitto  
Mary G. Hornick,  
Roosevelt University, Stati Uniti  
Arunas Germanavicius,  
Ospedale psichiatrico repubblicano di Vilnius,  
Lituania  
Daria Smirnova,  
Università medica statale di Samara, Russia

\* CORRISPONDENZA

Marija Lazareva  
✉ dr.marjalazareva@gmail.com

RICEVUTO 22 dicembre 2023

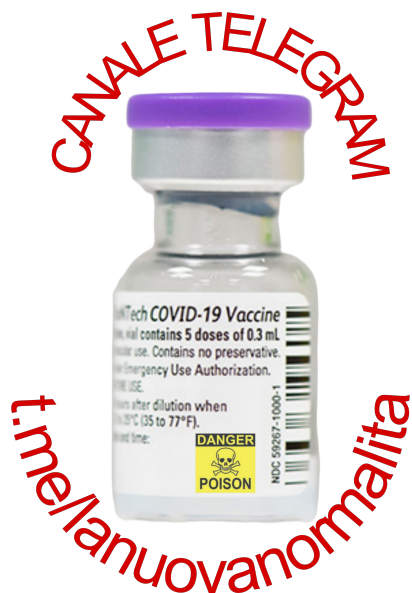
ACCETTATO 29 marzo 2024

PUBBLICATO 12 aprile 2024

CITAZIONE

Lazareva M, Renemane L, Vrublevska J e Rancans E  
(2024) Psicosi di nuova insorgenza a seguito della  
vaccinazione contro il COVID-19: una revisione  
sistematica.Fronte. Psichiatria 15:1360338. doi:  
10.3389/fpsy.2024.1360338

COPYRIGHT

© 2024 Lazareva, Renemane, Vrublevska e  
Rancans. Questo è un articolo open-access  
distribuito secondo i termini della Licenza Creative  
Commons Attribuzione (CC BY). L'uso, la  
distribuzione o la riproduzione in altri forum è  
consentito, a condizione che l'autore/gli autori  
originali e il/i proprietario/i del copyright siano  
accreditati e che la pubblicazione originale in  
questa rivista sia citata, in conformità con la  
prassi accademica accettata. Non è consentito  
alcun uso, distribuzione o riproduzione che non  
rispetti questi termini.

# Psicosi di nuova insorgenza a seguito della vaccinazione anti-COVID-19: a revisione sistematica

Marija Lazareva<sup>1\*</sup>, Lubova Renemane<sup>1</sup>, Jelena Vrublevska<sup>2</sup>  
e Elmars Rancans<sup>1</sup><sup>1</sup>Dipartimento di Psichiatria e Narcologia, Università di Riga Stradins, Riga, Lettonia, <sup>2</sup>Programma di residenza in  
psichiatria, Università della Lettonia, Riga, Lettonia

**Sfondo:** L'emergere di un nuovo ceppo di coronavirus ha causato la pandemia di COVID-19. Mentre i vaccini controllano efficacemente l'infezione, è importante riconoscere il potenziale di effetti collaterali, inclusi rari casi come la psicosi, che potrebbero aumentare con l'aumento del numero di vaccinazioni.

**Obiettivi:** La nostra revisione sistematica mirava a esaminare i casi di psicosi di nuova insorgenza a seguito della vaccinazione contro il COVID-19.

**Metodi:** Abbiamo condotto una revisione sistematica di case report e serie di casi sulla psicosi di nuova insorgenza a seguito della vaccinazione contro il COVID-19 dal 1° dicembre 2019 al 21 novembre 2023, utilizzando PubMed, MEDLINE, ClinicalKey e ScienceDirect. L'estrazione dei dati ha coperto le caratteristiche dello studio e dei partecipanti, le comorbidità, i dettagli del vaccino contro il COVID-19 e le caratteristiche cliniche. Gli strumenti di valutazione della qualità del Joanna Briggs Institute sono stati impiegati per gli studi inclusi, senza rivelare alcun significativo bias di pubblicazione.

**Risultati:** Un totale di 21 articoli hanno descritto 24 casi di nuovi sintomi psicotici insorti a seguito della vaccinazione contro il COVID-19. Di questi casi, il 54,2% erano donne, con un'età media di 33,71 ± 12,02 anni. Gli eventi psichiatrici sono stati potenzialmente indotti dal vaccino mRNA BNT162b2 nel 33,3% dei casi e i sintomi psicotici sono comparsi nel 25% a seguito del vaccino con vettore virale ChAdOx1 nCoV-19. Il tempo medio di insorgenza è stato di 5,75 ± 8,14 giorni, per lo più segnalati dopo la prima o la seconda dose. La durata dei sintomi psicotici è variata tra 1 e 2 mesi con una media di 52,48 ± 60,07 giorni. Sono state osservate anomalie negli esami del sangue nel 50% dei casi, principalmente leucocitosi da lieve a moderata e proteina C reattiva elevata. I risultati della risonanza magnetica per immagini erano anormali nel 20,8%, mostrando spesso iperintensità di recupero dell'inversione attenuata dai fluidi nella sostanza bianca. Il trattamento includeva antipsicotici atipici nell'83,3% dei casi, antipsicotici tipici nel 37,5%, benzodiazepine nel 50%, il 20,8% ha ricevuto steroidi e al 25% sono stati prescritti farmaci antiepilettici. Nel complesso, il 50% dei pazienti ha ottenuto il recupero completo.

**Conclusione:** Gli studi sugli effetti collaterali psichiatrici post-vaccinazione COVID-19 sono limitati e trarre conclusioni sui vantaggi o gli svantaggi del vaccino è difficile. La vaccinazione è generalmente sicura, ma i dati suggeriscono un potenziale collegamento tra giovane età, mRNA e vaccini a vettore virale con la nuova insorgenza

psicosi entro 7 giorni dalla vaccinazione. La raccolta di dati sugli effetti psichiatrici correlati al vaccino è fondamentale per la prevenzione e un algoritmo per il monitoraggio e il trattamento delle reazioni di salute mentale post-vaccinazione è necessario per una gestione completa.

Registrazione della revisione sistematica: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>, identificativo CRD42023446270.

#### PAROLE CHIAVE

SARS-CoV-2, COVID-19, vaccinazione, psicosi di nuova insorgenza, effetti avversi

## 1 Introduzione

La fine del 2019 è stata segnata da un evento che ha cambiato radicalmente la vita di tutta l'umanità. La comparsa di un nuovo ceppo di coronavirus, successivamente denominato sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha portato a una pandemia della malattia chiamata COVID-19. Secondo un rapporto dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), a ottobre 2023, ci sono stati 771.191.203 casi confermati di COVID-19 a livello globale, inclusi 6.961.014 decessi (1).

Di conseguenza, c'era un'esigenza critica di concentrarsi sulla vaccinazione della popolazione contro l'infezione da SARS-CoV-2, riducendo il rischio di gravi malattie e mortalità. Il primo vaccino, il Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines COMIRNATY (vaccino mRNA BNT162b2), è stato approvato dall'OMS a dicembre 2020. La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha concesso l'autorizzazione all'uso di emergenza per i vaccini COVID-19 e la piena approvazione per il vaccino Pfizer per controllare la pandemia. L'OMS ha anche raccomandato altri vaccini per COVID-19 prodotti da numerose aziende farmaceutiche (2). I vaccini contro il COVID-19 differiscono nella composizione e nel meccanismo d'azione, il che può essere rilevante per la loro sicurezza ed efficacia (3). A ottobre 2023, l'OMS ha segnalato un totale di 13.516.185.809 dosi di vaccino somministrate (1).

Nonostante l'uso diffuso e l'elevata efficacia dei vaccini nel controllo dell'infezione da COVID-19, è fondamentale considerare la possibilità di effetti collaterali. Ad oggi, nessun vaccino può essere considerato completamente privo di eventi avversi, ma fortunatamente, la maggior parte di essi sono prevenibili o curabili (4). La maggior parte degli effetti collaterali precoci, come febbre, dolore, mialgie, mal di testa ed effetti collaterali locali o da iniezione, sono correlati alla risposta immunitaria e sono considerati comuni (5). Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato effetti collaterali cardiaci, gastrointestinali, neurologici e psichiatrici associati ai vaccini COVID-19 (6–10). La recente revisione descrive 14 casi di stati mentali alterati, psicosi, disturbi neurologici affettivi e funzionali come reazioni avverse psichiatriche e neuropsichiatriche ai vaccini COVID-19 basati su mRNA o vettori (11). Man mano che aumenta il numero di persone vaccinate, aumenta anche il numero di casi segnalati di rari effetti collaterali correlati al vaccino, come la psicosi. Pertanto, abbiamo condotto una revisione sistematica per esaminare i casi di

psicosi di nuova insorgenza a seguito della vaccinazione anti-COVID-19 con tutti i tipi di vaccini. Vale la pena notare che il nostro studio è il primo del suo genere e, in prospettiva, aiuterà ad ampliare la comprensione degli effetti collaterali rari e clinicamente significativi dei vaccini anti-COVID-19.

## 2 Metodi

### 2.1 Progettazione dello studio

Il presente studio ha esaminato sistematicamente i case report e le serie di casi di psicosi di nuova insorgenza associati alla vaccinazione contro il COVID-19. Il protocollo di questa revisione sistematica è stato registrato nel database PROSPERO con numero ID: CRD42023446270. È stata condotta una ricerca sistematica seguendo i Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (12).

### 2.2 Strategia di ricerca

Per la revisione, sono stati ricercati i seguenti database per la letteratura pertinente in lingua inglese: PubMed, MEDLINE, ClinicalKey e ScienceDirect. Gli studi sono stati limitati a quelli pubblicati dal 1° dicembre 2019 (inizio dell'epidemia di COVID-19) al 21 novembre 2023. È stata condotta una ricerca sistematica per selezionare gli studi che corrispondevano ai criteri di inclusione ed esclusione utilizzando parole chiave, filtri generici e termini MeSH nei database di riferimento, seguendo le linee guida PRISMA. La ricerca nel database elettronico è stata integrata da una ricerca manuale degli elenchi di riferimento degli articoli inclusi e di Google Scholar.

Sono state utilizzate le seguenti parole chiave per la strategia di ricerca: vaccino COVID-19\* O vaccino SARS-CoV-2\* O vaccino coronavirus\* O vaccino mRNA\* O vaccino BNT162b2\* O vaccino vettore virale\* O vaccino ChAdOx1-S/nCoV-19\* O vaccino Ad26.COVS.S\* O vaccino inattivato a virione intero\* O vaccino BBV152\* E psicosi O disturbi psicotici O disturbi psichiatrici O neuropsichiatrici O allucinazioni O mania O deliri O schizofrenia O disturbi mentali O disturbo psicomotorio O confusione O delirio O agitazione.

Sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione: tutti gli studi sono stati condotti in contesti di assistenza primaria, secondaria e terziaria, senza restrizioni relative all'ubicazione della struttura sanitaria; gli studi ammissibili devono includere tutti i pazienti che hanno ricevuto il vaccino COVID-19 e hanno manifestato sintomi psicotici secondo il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali V o la Classificazione internazionale delle malattie 10/11, senza restrizioni di genere, età o razza.

I criteri di esclusione erano i seguenti: revisioni, studi clinici, lettere all'editore, editoriali, interviste, articoli di giornale, commenti, studi senza dati sufficienti, fonti duplicate, nonché studi con solo un abstract pubblicato. Inoltre, sono stati esclusi gli studi che includevano pazienti con disturbi psichiatrici diagnosticati/sintomi psicotici prima della vaccinazione contro il COVID-19 o pazienti senza anamnesi di vaccinazione contro il COVID-19.

## 2.3 Estrazione e analisi dei dati

Il processo di selezione dello studio ha coinvolto due fasi: inizialmente, due revisori indipendenti (ML, LR) hanno esaminato i titoli degli studi, quindi i testi completi degli articoli selezionati sono stati valutati in modo indipendente per l'idoneità. Gli articoli che non soddisfacevano i criteri di inclusione o quelli che non erano disponibili sono stati esclusi dai revisori. I risultati dello screening e l'estrazione dei dati sono stati sottoposti a verifica da parte di due revisori aggiuntivi (JV, ER), che non facevano parte del processo iniziale di screening ed estrazione. Eventuali disaccordi sono stati risolti tramite discussione fino al raggiungimento di un consenso.

I revisori hanno estratto i dati dagli studi primari nei seguenti domini: 1) caratteristiche dello studio (vale a dire autore principale, paese, anno di pubblicazione, disegno dello studio), 2) caratteristiche dei partecipanti (vale a dire età e sesso), 3) comorbidità (vale a dire anamnesi di disturbi somatici), 4) caratteristiche del vaccino COVID-19 (vale a dire tipo e nome, dose di vaccino dopo la quale sono comparsi i sintomi psicotici), 5) caratteristiche cliniche (tempo ai sintomi psicotici dalla somministrazione del vaccino, morbilità e/o diagnosi, risultati di laboratorio e/o immagini, durata dell'episodio psicotico, farmaci utilizzati ed esito).

L'analisi descrittiva delle informazioni disponibili è stata eseguita utilizzando statistiche descrittive per segnalare dati demografici e caratteristiche cliniche. Gli autori hanno segnalato l'insorgenza e la durata dei sintomi come un intervallo a causa della segnalazione incoerente e approssimativa di queste informazioni negli studi.

## 2.4 Valutazione della qualità

Gli strumenti di valutazione della qualità del Joanna Briggs Institute (JBI) sono stati utilizzati per i resoconti dei casi e le serie di casi inclusi nel nostro studio (13,14). La qualità degli studi inclusi è stata valutata da due autori e i conflitti sono stati risolti tramite consenso. Per i case report, i domini JBI includevano otto domande e per la valutazione delle serie di casi sono state utilizzate dieci domande. La valutazione della qualità è stata condotta nelle seguenti categorie: 75-100% basso rischio; 50-74% rischio moderato; <50% alto rischio.

# 3 Risultati

## 3.1 Caratteristiche dello studio

Un totale di 21 articoli (10,15–34) che descrivono 24 casi di nuovi sintomi psicotici insorgenti a seguito della vaccinazione contro il COVID-19 sono stati recuperati da PubMed, MEDLINE, ClinicalKey, ScienceDirect e Google Scholar (vedere Figura 1). Tutti gli studi erano in inglese e il maggior numero di casi è stato segnalato negli Stati Uniti d'America (12%) e in India (20%) (vedere Tabella 1).

## 3.2 Caratteristiche dei pazienti

Dei 24 casi, 13 erano donne (54,2%) e l'età media di tutti i partecipanti era di  $33,71 \pm 12,02$  anni, con una mediana di 36 anni. Un totale di 22 pazienti (91,2%) non presentava una storia specifica di malattia somatica e comorbidità (vedere Tabella 2).

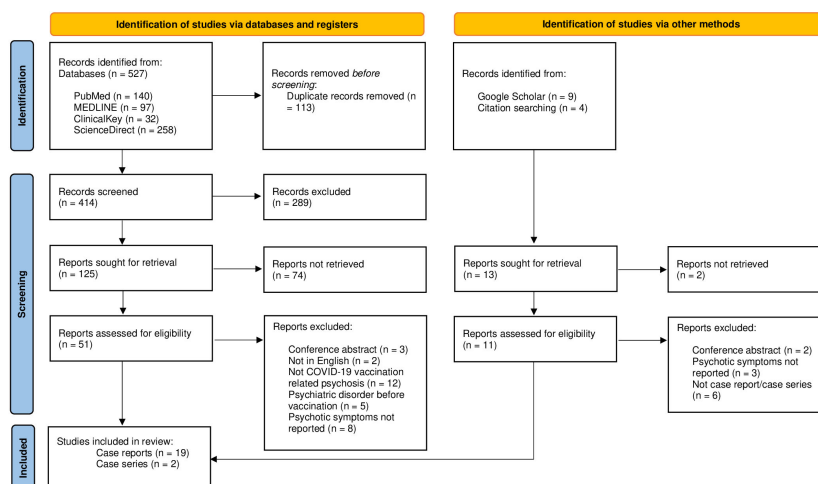


FIGURA 1  
Diagramma di flusso PRISMA.

TABELLA 1 Riepilogo degli studi sui casi di psicosi di nuova insorgenza a seguito della vaccinazione contro il COVID-19.

Studio riferimento	Età, sesso, Paese	Tipo di vaccino, dose	Tempo di inizio	Psichiatrico presentazione	Diagnosi	Durata	Medico storia, comorbilità	Laboratorio patologico toria e radiologia risultati cal	Trattamento e follow-up
Flannery e altri (15)	20/F/Stati Uniti	mRNA BNT162b2 vaccino/1 <sup>santo</sup> dose	1 settimana	Ansia; insonnia; ipocondriaco deliri; uditivi allucinazioni; catatonìa; afasia.	Anti-NMDAR encefalite	54 giorni	NO	BT: leucocitosi lieve, ALAT e ASAT aumentati. CSF: linfociti lievi pleiocitosi con 12-14 cellule nucleate/mm <sup>3</sup> .	Olanzapina; Aiperidolo; Litio; Ziprasidone; Risperidone; IVIG; Metilprednisolone; Rituximab. Il paziente è stato dimesso dall'ospedale con lievi deficit neurologici.
Reinfeld e altri (16)	31/M/Stati Uniti	vaccino mRNA/ 1 <sup>santo</sup> dose	N.S.	Allucinazioni uditive; deliri di grandezza; erotomane deliri; ansia.	Non specificato psicosi	35 giorni	NO	BT: leucocitosi moderata con spostamento a sinistra, VES di 48 mm/h. TC: iperintensità in tutto il sottocorticale e sostanza bianca periventricolare. RM: iperintensità FLAIR nella sostanza bianca peritrigonale sinistra, con multiple iperintensità puntiformi non specifiche in tutta la sostanza bianca sottocorticale e periventricolare e con focus di suscettibilità nel talamo laterale destro.	Risperidone. Il paziente è stato dimesso con una buona comprensione dei suoi sintomi. Una settimana dopo stava prendendo farmaci, asintomatico e tornato al lavoro.
Siilkaya e altri (33)	42/ M/Turchia	mRNA BNT162b2 vaccino/1 <sup>santo</sup> dose	1 giorno	Ansia; aumentata attività psicomotoria; agitazione; irritabilità; insonnia; disforico umore; persecutorio e deliri referenziali; allentamento delle associazioni.	Mania con psicotico sintomi	12 giorni	NO	BT: PCR elevato 4,2 mg/dL, conta leucocitaria 8,8 mg/dL	Olanzapina. Dopo 15 giorni dalla dimissione, il paziente ha dichiarato di non essere in grado di ricordare l'inizio della sintomi psichiatrici.
	57/ M/Turchia	mRNA BNT162b2 vaccino/2 <sup>o</sup> dose	1 giorno	Aumento della psicomotricità attività; ansia; umore disforico; deliri nichilistici; irritabilità; insonnia; parlare da soli; tentativo di suicidio.	Mania con psicotico sintomi	8 giorni	NO	Entro i limiti normali.	Risperidone. I sintomi maniacali sono migliorati.
Grover e altri (17)	18/F/India	Vettore virale ChAdOx1 nCoV-19 vaccino/ 1 <sup>santo</sup> dose	1 giorno	Discorsi irrilevanti; comportamento bizzarro; irritabilità; ansia; insonnia; deliri di persecuzione e riferimento; visivo allucinazioni; catatonìa (mutismo, sguardo fisso, rigidità e negativismo).	Non specificato psicosi	2 settimane	NO	Risonanza magnetica: piccole iperintensità T2/FLAIR discrete nella sostanza bianca profonda dei lobi fronto-parietali bilaterali.	Olanzapina; Lorazepam. 3 mesi dopo la dimissione il paziente ha dimostrato una buona aderenza e un follow-up regolare. Il paziente ha rifiutato di assumere la seconda dose del vaccino COVID-19.

(Continua)

TABELLA 1 Continua

Studio riferimento	Età, sesso, Paese	Tipo di vaccino, dose	Tempo di inizio	Psichiatrico presentazione	Diagnosi	Durata	Medico storia, comorbilità	Laboratorio patologico toria e radiologia risultati cal	Trattamento e follow-up
Lien e altri (18)	15/ Uomo/Taiwan	mRNA Numero di modello: BNT162B2 vaccino/2edose	2 giorni	Agitazione; involontaria allungamento degli arti; urlando; bizzarro comportamento; manierismo; uditivo allucinazioni; deliri.	Non specificato psicosi	2 mesi	NO	BT: livelli elevati di CPK pari a 792 U/L e livelli di CK-MB pari a 28 U/L.	Aripiprazolo; Biperiden; Metilprednisolone. Allucinazioni e comportamenti bizzarri persistevano per >1 mese dopo dimissione. Il ciclo totale di trattamento steroideo è durato 3 settimane e lo stato psichiatrico del paziente è gradualmente migliorato entro il follow-up di 2 mesi.
Takata e altri (19)	22/F/Regno Unito	Vettore virale ChAdOx1 nCoV-19 vaccino/ 2edose	Pochi giorni	Disorientamento nel tempo, nelle persone e nello spazio; agitazione con emotività labile; allucinazioni uditive, visive e tattili; deliri iperreligiosi.	Limbico encefalite	3 settimane	Non sindromico retinite pigmentosa	BT: Hb 126 g/L; WCC 6,6 × 10 <sup>9</sup> /L; PCR 1,1 mg/L; piastrine 275×10 <sup>9</sup> /L; D-dimero 1.240 ng/ml. CSF: positivo per bande oligoclonali IgG.	Paracetamolo; Ceftriaxone; Aciclovir; Lorazepam; Aloperidolo; Olanzapina; prometazina. Un mese dopo la dimissione il paziente era funzionalmente in buone condizioni, con attività quotidiane indipendenti. Il paziente è diventato più silenzioso e più riservato, e presentava ancora sintomi psicotici residui di vedere occasionalmente luci verdi e pregare più di prima.
Roberto e altri (10)	51/M/Regno Unito	Vettore virale ChAdOx1 nCoV-19 vaccino/ 1 <sup>a</sup> edose	10 giorni	Confusione e disorientamento nel tempo e nello spazio; parlare con frasi brevi, a volte sussurrare o borbottare all'essere completamente muto; pensiero disordinato; allucinazioni uditive; bizzarre e comportamento disinibito.	Non specificato psicosi	4 giorni	NO	Entro i limiti normali.	Lorazepam. Un mese dopo la dimissione, il paziente ha riferito di sentirsi molto bene e che i sintomi non si sono più ripresentati.
Rinemane e altri (20)	45/ M/Lettonia	vaccino mRNA/ 2edose	Stesso giorno	Insonnia; irragionevole ansia; tremore; disorientamento nel tempo; deliri di persecuzione; deliri di influenza; inserimento di pensieri; comportamento delirante; tentativo di suicidio.	Acuto e transitorio psicotico disturbo	8 settimane	NO	BT: WBC 12.8-10 <sup>3</sup> microlitro	Metoprololo; Fenibut; Zolpidem tartrato; Aloperidolo; Triesifenidile; Diazepam; Quetiapina. I sintomi psicotici acuti si sono gradualmente risolti e il paziente è stato dimesso dall'ospedale con lo stesso regime farmacologico e con una buona consapevolezza delle sue condizioni.

(Continua)

TABELLA 1 Continua

Studio riferimento	Età, sesso, Paese	Tipo di vaccino, dose	Tempo di inizio	Psichiatrico presentazione	Diagnosi	Durata	Medico storia, comorbilità	Laboratorio patologico toria e radiologia risultati cal	Trattamento e follow-up
Alfonso e altri (21)	45/F/Stati Uniti	mRNA-1273 vaccino/2e dose	1 mese	Paranoia; uditiva allucinazioni; paura irrazionale; deliri di persecuzione; ansia; agitazione.	Non specificato psicosi	-	Diabete mellito di tipo II; ipotiroidismo; ipertensione	BT: basso livello di vitamina D a 18,2 ng/mL	Quetiapina; Sertralina; Risperidone. Il paziente è stato indirizzato al reparto di neurologia per ulteriori esami di diagnostica per immagini, pannello di encefalite autoimmune e possibile puntura lombare.
Aljeshi e altri (22)	20/N/ saudita Arabia	- /2e dose	Pochi giorni	Ansia; sonno disturbo; incubi; uditivo, visivo allucinazioni; agitazione; comportamento aggressivo e disorganizzato; disorientamento temporale e personale; discorso sconnesso; deliri paranoici.	Non specificato psicosi	8 settimane	NO	Test COVID-19: positivo.	Olanzapina. Il paziente è stato dimesso dopo la completa remissione dei sintomi psicotici acuti, con alcuni sintomi residui, principalmente riduzione della concentrazione e della motivazione.
Borovina e altri (34)	45/ M/Croazia	Vettore virale Ad26.COVS2 vaccino/-	5 giorni	Ansia; sospettosità; deliri persecutori; deliri di riferimento; tentativo di suicidio; basso influenzare la modulazione.	Non specificato psicosi	4 settimane	NO	BT: leucociti 13,4x10 <sup>9</sup> /L, C-RP 158,8 mg/L, ASAT 62 U/L; ALAT 112 U/L; GGT 127 U/L.	Antibiotici; Aloperidolo; Alprazolam. Dopo 23 giorni di trattamento in clinica, il paziente è stato dimesso senza sintomi psicotici.
	41/ M/Croazia	mRNA BNT162b2 vaccino/2e dose	5 giorni	Deliri paranoici; grave ansia; agitazione psicomotoria; umore depresso e irritabile; allucinazioni olfattive.	Non specificato psicosi	25 giorni	NO	Nei limiti normali	Risperidone; Diazepam; Quetiapina; Olanzapina; Flufenazina; Clonazepam. Dopo 10 giorni il paziente è stato dimesso con la remissione completa dei sintomi psicotici.
	35/ M/Croazia	mRNA BNT162b2 vaccino/1 <sup>simo</sup> dose	2 settimane	Deliri persecutori; deliri di riferimento; agitazione; umore disforico.	Non specificato psicosi	1 mese	NO	Nei limiti normali	Dopo un mese di ricovero, il paziente è stato dimesso con parziale remissione della malattia. sintomi psicotici.
Shukla e altri (23)	17/F/India	Virione intero SARS inattivato Antigene CoV-2 vaccino/2e dose	2 giorni	Irrequietezza; paura irrazionale; sospettosità; parlare da sola; ridotta cura di sé; comportamento disinibito; uditivo allucinazioni; diminuzione dell'assunzione di cibo; insonnia.	Non specificato psicosi	8 settimane	NO	Nei limiti normali	Olanzapina; Clonazepam. Al follow-up di 4 settimane, il paziente ha riferito che l'udito le allucinazioni erano cessate e si era notato un miglioramento nei sintomi quali la paura, la cura di sé e l'interazione sociale.
Fekih-Romdhane e altri (24)	26/ F/Tunisia	mRNA BNT162b2 vaccino/2e dose	1 mese	Psicomotorio acuto agitazione; incoerente discorso; insonnia totale;	Lupus cerebritate	1 mese	NO	BT: grave insufficienza renale acuta, proteinuria, valori elevati di PCR, pancitopenia; fortemente positivo	Aloperidolo; Diazepam; Idrossiclorochina; Prednisone; Ciclofosamide; Risperidone.

(Continua)

TABELLA 1 Continua

Studio riferimento	Età, sesso, Paese	Tipo di vaccino, dose	Tempo di inizio	Psichiatrico presentazione	Diagnosi	Durata	Medico storia, comorbilità	Laboratorio patologico toria e radiologia risultati cal	Trattamento e follow-up
				ansia; deliri di persecuzione e riferimento; allucinazioni uditive; linguaggio disorganizzato e comportamento.				anticorpi anti-SSA, anti-Ro52, anti-SSB, anti-nucleosomi debolmente positivi e anti-istone. Raggi X: versamento pleurico bilaterale. RM: segnali iperintensi nei lobi frontoparietali sinistri e nel cervelletto.	Durante il follow-up ambulatoriale, il paziente non presentava sintomi neurologici e psichiatrici e tollerava bene il trattamento.
Krishna e altri (25)	46/F/India	Vettore virale Ad26.COVS2 vaccino/2e dose	3 giorni	Borbottando tra sé; insonnia e diminuzione appetito; paura irrazionale; allucinazioni uditive; ridotta cura di sé; lenta attività psicomotoria.	Non specificato psicosi	20 giorni	NO	BT: leucocitosi lieve.	Risperidone; Clonazepam. Il paziente è venuto per un controllo regolare per 3 mesi consecutivi, ha riscontrato un completo miglioramento ed è tornato alla sua normale routine.
Neve e altri (26)	38/F/Brasile	mRNA BNT162b2 vaccino/1santo dose	1 settimana	Aggressività; comportamento bizzarro; agitazione; mancanza di auto-orientamento; deliri di persecuzione; deliri di grandiosità; umore disforico; irrequietezza; tachilalia.	Refrattario psicosi	6 mesi	NO	Nei limiti normali	Aloperidolo; Valproato; Olanzapina; Clozapina; Risperidone; Carbonato di litio; Aripiprazolo. La paziente è rimasta ostile, persecutoria e si è rifiutata di parlare con il personale, quindi la sua psicosi è stata definita refrattaria, secondo Criterio IPAP.
Ciao e altri (27)	18/F/India	- /1santo dose	Stesso giorno	Paranoico anormale comportamento; insonnia; paura; sorridere e borbottare tra sé; non rispondere alle richieste verbali comandi; negativismo, rigidità, mutismo e fissando.	Barra di Guillain sindrome	1 settimana	NO	BT: leucocitosi, VES elevata, urea. CSF: proteine, glucosio e livelli elevati vitamina B12. Venogramma RM: trombosi del seno trasverso e sigmoideo	Olanzapina; Lorazepam; IgEV; EBPM. La paziente è stata trasferita in una struttura riabilitativa per pazienti ricoverati, dove ha trascorso i successivi due mesi sottoponendosi a terapia fisica, occupazionale e di supporto intensiva.
Cambiare e altri (28)	39/ F/Taiwan	Vettore virale ChAdOx1 nCoV-19 vaccino/ 1santo dose	2 giorni	Parassitosi delirante (il paziente era molto sicuro di sentire vermi di 5-7 cm strisciando sotto la pelle e ha usato una lama per tagliare attraverso lo strato del derma per trovare i vermi).	Ekbom sindrome	8 mesi	NO	Risonanza magnetica: gliosi sui lobi frontali bilaterali.	Aripiprazolo; Acido valproico. La labilità dell'umore e il deficit cognitivo del paziente si sono gradualmente attenuati dopo 12 settimane di trattamento.
		Vettore virale ChAdOx1 nCoV-19 vaccino/ 2e dose	Pochi giorni	Umore irritabile; iperattività; spesa baldoria; insonnia; agitazione; conflitti frequenti;	Mania acuta con psicotico sintomi				

(Continua)

TABELLA 1 Continua

Studio riferimento	Età, sesso, Paese	Tipo di vaccino, dose	Tempo di inizio	Psichiatrico presentazione	Diagnosi	Durata	Medico storia, comorbilità	Laboratorio patologico toria e radiologia risultati cal	Trattamento e follow-up
				sovradossaggio di sonniferi e betabloccanti.					
Al-Mashdali e altri (29)	32/ M/Qatar	mRNA-1273 vaccino/1 <sup>st</sup> dose	1 giorno	Agitazione; disorientamento nel tempo, nello spazio, nelle persone; disturbi della memoria; aggressività; allucinazioni uditive; comportamenti bizzarri.	Non specificato psicosi	9 giorni	NO	CSF: livelli elevati di proteine (0,76 g/L). EEG: reperti suggestivi di encefalopatia acuta (rallentata attività di base).	Ceftriaxone; Aciclovir; Aloperidolo; Lorazepam; Metilprednisolone. Al controllo ambulatoriale (un mese dopo la dimissione), il paziente era asintomatico e completamente orientato.
Simanungkalit e altri (30)	29/ F/ Indonesia	Virione intero SARS inattivato Antigene CoV-2 vaccino/2 <sup>e</sup> dose	1 giorno	Focale e generalizzato convulsioni; uditivo allucinazioni; paura/paranoia; insonnia; chiacchiericcio; anormale movimenti (discinesia, distonia, opistotono); comportamenti bizzarri.	Anti-NMDAR encefalite	6 settimane	NO	CSF: pleiocitosi linfocitaria (43 cellule/mm <sup>3</sup> ); positivo per anticorpi anti-NMDAR. EEG: onde epilettiformi "delta brush" del lobo frontale destro.	Metilprednisolone; Immunoglobuline; Rituximab; Antiepilettici e antipsicotici. Alla valutazione di follow-up condotta 3 mesi dopo, si è verificata la risoluzione dei sintomi psicotici residui.
Kita e altri (31)	37/ M/Giappone	mRNA-1273 vaccino/3 <sup>er</sup> dose	4 giorni	Loquacità; deliri grandiosi; emotivo instabilità; insonnia; eccitazione; iperattività; deviazione sessuale; ipertimia; deliri religiosi.	Mania acuta con psicotico <small>caratteristiche</small>	2 mesi	NO	BT: PCR 0,10 mg/dL; globuli bianchi 16.600/μL.	Olanzapina. Il paziente è stato dimesso dall'ospedale poiché la sua mania acuta si era completamente risolta senza la somministrazione di ulteriori farmaci. Il paziente è rimasto stabile e non ha manifestato alcun sintomo maniaco durante il follow-up.
Laxmi e Grover (32)	40/F/India	Vettore virale ChAdOx1 nCoV-19 vaccino/1 <sup>a</sup> dose	Stesso giorno	Insonnia; paura; sospettosità; deliri di persecuzione; allucinazioni uditive.	Schizofrenia	5 mesi	NO	Nei limiti normali	Olanzapina; aripiprazolo; clozapina. Il paziente era sottoposto a follow-up regolare – in piedi e in buona salute con clozapina 75 mg/die. Il paziente non ha ricevuto la seconda dose del vaccino.

BT, esame del sangue; ALAT, alanina aminotransferasi; ASAT, aspartato aminotransferasi; VES, velocità di eritrosedimentazione; TC, tomografia computerizzata; RM, risonanza magnetica per immagini; FLAIR, fluid attenuated inversion recovery; C-RP, proteina C-reattiva; WBC, globuli bianchi; CPK, creatina fosfochinasi; CK-MB, creatina fosfochinasi-MB; Hb, emoglobina; IgG, immunoglobulina G; GGT, gamma-glutamyl transferasi; anti-SSA, antigene A correlato alla sindrome di Sjögren; anti-SSB, antigene B della sindrome di Sjögren; LMWH, eparina a basso peso molecolare; CSF, liquido cerebrospinale; EEG, elettroencefalogramma; NMDAR, recettore N-metil-D-aspartato; IVIG, immunoglobulina endovenosa.



TABELLA 2 Dati demografici e anamnesi medica degli intervistati con psicosi di nuova insorgenza a seguito della vaccinazione contro il COVID-19.

Variabile		N (%)
Sesso	Maschio	11 (45,8%)
	Femmina	13 (54,2%)
Età	Media $\pm$ DS	33,71 $\pm$ 12,02
	Mediano	36
	Allineare	15-57
Storia medica	Non sindromico retinite pigmentosa	1 (4,2%)
	Diabete mellito II	1 (4,2%)
	Ipotiroidismo	2 (8,3%)
	Ipertensione	1 (4,2%)
	Convulsioni febbrili	1 (4,2%)
	Nessuna specifica storia medica	22 (91,2%)

### 3.3 Caratteristiche del vaccino

La somministrazione del vaccino mRNA BNT162b2 ha potenzialmente indotto eventi psichiatrici avversi nel 33,3% dei casi, mentre i sintomi psicotici sono comparsi nel 25% dei casi a seguito del vaccino con vettore virale ChAdOx1 nCoV-19. Il tempo medio di insorgenza dei sintomi psicotici è stato di  $5,75 \pm 8,14$  giorni, che, nella maggior parte dei casi, è stato segnalato dopo la prima (45,8%) o la seconda dose (50%), seguita dalla terza dose (4,2%). Non vi erano dati sull'insorgenza di eventi avversi nel 4,2% dei casi (vedere Tabella 3).

### 3.4 Caratteristiche cliniche

Quasi tutti i casi esaminati (95,8%) presentavano sintomi psicotici, come allucinazioni (visive, uditive, olfattive e tattili) e deliri (per lo più persecutori e deliri di riferimento). La forma di allucinazioni più frequente era quella uditiva (54,2%), mentre le allucinazioni visive erano presenti nel 12,5% dei casi. Disturbi motori, come aumento o diminuzione dell'attività motoria e comportamento bizzarro, sono stati menzionati nell'83,3% dei casi. In 3 casi (12,5%) è stato descritto un tentativo di suicidio. Il numero maggiore di pazienti presentava psicosi non specificata (54,2%), mentre la mania con sintomi psicotici è stata rilevata nel 16,7%. La durata dei sintomi psicotici era per lo più compresa tra 1 e 2 mesi (41,7%) con una media di  $52,48 \pm 60,07$  giorni. I dettagli delle presentazioni cliniche dei pazienti sono disponibili in Tabella 4.

### 3.5 Risultati di laboratorio e radiologici

I risultati dei test di laboratorio e radiologici erano per lo più disponibili per gli esami del sangue e la risonanza magnetica per immagini (RMI). Anomalie

TABELLA 3 Caratteristiche dei vaccini e insorgenza di sintomi psicotici dopo la vaccinazione contro il COVID-19.

Variabile		N (%)
Sottotipi di vaccino	mRNA Vaccino BNT162b2	8 (33,3%)
	Vaccino mRNA-1273	3 (12,5%)
	Non specificato vaccino mRNA	2 (8,3%)
	Vettore virale ChAdOx1- Vaccino S/nCoV-19	6 (25%)
	Vettore virale Vaccino Ad26.COV2.S	1 (4,2%)
	Virione intero inattivato Vaccino BBV152	2 (8,3%)
	Nessun dato	2 (8,3%)
Dose di vaccino	1°	11 (45,8%)
	2°	12 (50%)
	3d	1 (4,2%)
Insorgenza di psicosi sintomi (giorni)	0-2	10 (41,7%)
	3-7	9 (37,5%)
	8-14	2 (8,3%)
	15-28	0
	> 28	2 (8,3%)
	Nessun dato	1 (4,2%)
	Media $\pm$ DS	5,75 $\pm$ 8,14

negli esami del sangue sono stati descritti nel 50% dei casi, con i più comuni che erano leucocitosi da lieve a moderata e un livello elevato di proteina C-reattiva (C-RP). I risultati della risonanza magnetica erano anormali nel 20,8% e, nella maggior parte dei casi, mostravano iperintensità di recupero dell'inversione attenuata dal fluido nella sostanza bianca. In alcuni casi, la puntura lombare con analisi del liquido cerebrospinale (CSF) ha mostrato livelli elevati di proteine, pleiocitosi linfocitaria, bande oligoclonali positive all'immunoglobulina G (IgG) e interleuchina (IL)-1 beta elevata. C'era un caso con un test COVID-19 positivo (vedere Tabella 5).

### 3.6 Trattamento e risultato

Quasi tutti (83,3%) pazienti con sintomi psicotici hanno ricevuto antipsicotici atipici per il trattamento medico, mentre gli antipsicotici tipici sono stati prescritti nel 37,5% dei casi e le benzodiazepine nel 50% dei casi. Inoltre, il 20,8% dei pazienti ha ricevuto steroidi e al 25% sono stati prescritti farmaci antiepilettici. Nel complesso, 12 pazienti hanno avuto una completa guarigione (50%), mentre l'altro 50% presentava sintomi residui come espressioni emotive ridotte, bassa affettività o sintomi psicotici residui (vedere Tabella 6).

TABELLA 4 Caratteristiche cliniche della psicosi di nuova insorgenza dopo la vaccinazione contro il COVID-19.

Variabile		N (%)
Psicopatologico sintomi	Sintomi psicotici: allucinazioni, deliri, paranoia	23 (95,8%)
	Disturbi motori: agitazione, aumentata/motore diminuito attività, movimenti bizzarri	20 (83,3%)
	Disturbi di Umore: irritabilità, aggressività, ansia	17 (70,8%)
	Insonnia	12 (50%)
	Disturbi di la coscienza	6 (25%)
	Afasia	1 (4,2%)
	Tentativo di suicidio	3 (12,5%)
	Diagnosi	Non specificato psicosi
Mania con sintomi psicotici		4 (16,7%)
Acuto e transitorio disturbo psicotico		1 (4,2%)
Schizofrenia		1 (4,2%)
Guillain-Sindrome di Barre		1 (4,2%)
Encefalite		3 (12,5%)
Lupus cerebrite		1 (4,2%)
Durata di psicosi	<2 settimane	5 (20,8%)
	2-4 settimane	5 (20,8%)
	1-2 mesi	10 (41,7%)
	> 2 mesi	3 (12,5%)
	Nessun dato	1 (4,2%)
	Media $\pm$ DS (giorni)	52,48 $\pm$ 60,07

TABELLA 5 Riepilogo dei risultati di laboratorio e radiologici.

Variabile		N (%)
Esami del sangue	Normale	11 (45,8%)
	Anormale	12 (50%)
	Nessun dato	1 (4,2%)
Test COVID-19	Positivo	1 (4,2%)
	Negativo	11 (45,8%)
	Nessun dato	12 (50%)
TC	Normale	12 (50%)
	Anormale	1 (4,2%)
	Nessun dato	11 (45,8%)
Risonanza magnetica	Normale	14 (58,3%)
	Anormale	5 (20,8%)
	Nessun dato	5 (20,8%)
Elettroencefalogramma	Normale	10 (41,7%)
	Anormale	2 (8,3%)
	Nessun dato	12 (50%)
Stati Uniti	Normale	3 (12,5%)
	Anormale	0
	Nessun dato	21 (87,5%)
Raggi X	Normale	4 (16,7%)
	Anormale	2 (8,3%)
	Nessun dato	18 (75%)
Analisi del liquido cerebrospinale	Normale	3 (12,5%)
	Anormale	5 (20,8%)
	Nessun dato	16 (66,7%)
Analisi delle urine	Normale	7 (29,2%)
	Anormale	0
	Nessun dato	17 (70,8%)

TC, Tomografia computerizzata; RM, Risonanza magnetica per immagini; EEG, Elettroencefalogramma; USG, Ecografia; CSF, Liquido cerebrospinale.

### 3.7 Valutazione della qualità

Diciannove case report e due serie di casi sono stati valutati utilizzando la checklist JBI. Tutti i case report (n = 19) presentavano un basso rischio di bias, mentre entrambe le serie di casi presentavano un rischio di bias moderato. I dati sono mostrati in [Tabelle supplementari 1,2](#).

## 4 Discussion

Il primo vaccino contro il COVID-19 è stato introdotto nel dicembre 2020, segnando l'inizio della lotta contro la pandemia (35). Attualmente, i vaccini disponibili contro SARS-CoV-2 vengono prodotti utilizzando una delle seguenti tecnologie: (a) vaccini basati su mRNA,

(b) vaccini basati su vettori virali, (c) vaccini a subunità proteica e (d) vaccini a virus intero o a virus inattivato (36–38). Ad oggi sono state somministrate più di 13 miliardi di dosi di vaccino, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (1).

Il nostro studio di case report pubblicati indica una disparità marginale nell'insorgenza di psicosi primaria post-vaccinazioni COVID-19 tra i sessi. Tra i casi esaminati, il 54,2% ha coinvolto donne e il 45,8% uomini. Precedenti studi di coorte e revisioni hanno segnalato un'associazione tra il genere femminile e una maggiore incidenza di effetti collaterali a seguito della vaccinazione COVID-19. Questi effetti comprendono tipiche reazioni locali e sistemiche, in particolare rossore, gonfiore, febbre, dolori muscolari, mal di testa o anafilassi (39,40). Tuttavia, una revisione sistematica completa che valuta l'incidenza globale dei disturbi psicotici ha rivelato un

TABELLA 6 Approccio terapeutico e risultati per i pazienti con psicosi di nuova insorgenza dopo vaccinazione contro il COVID-19.

Variabile		N (%)
Psicotropo farmaco	Tipico antipsicotici	9 (37,5%)
	Atipico antipsicotici	20 (83,3%)
	Benzodiazepine	12 (50%)
	Antidepressivi	1 (4,2%)
	Umore stabilizzatori/ anticonvulsivanti	6 (25%)
Non-psicotropo farmaco	Steroidi	5 (20,8%)
	Monoclonale anticorpi	2 (8,3%)
	Antivirale farmaci	2 (8,3%)
	Cloroquina derivato	1 (4,2%)
	Antibiotici	3 (12,5%)
	Immune soppressori	1 (4,2%)
	Antistaminico	1 (4,2%)
	Farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD)	1 (4,2%)
	Immunoglobulina	3 (12,5%)
	Anticolinergici, antipiretici, anticoagulanti	5 (20,8%)
	Nessun dato	1 (4,2%)
Risultato	Recupero completo	12 (50%)
	Sintomi residui	12 (50%)

DMARD, farmaci antireumatici modificatori della malattia.

frequenza cumulativa di 26,6 ogni 100.000 individui, con gli uomini a più alto rischio per tutti i disturbi psicotici (41).

Sulla base dei dati demografici ottenuti, l'età media dei soggetti suscettibili alla psicosi primaria dopo la vaccinazione è di 36 anni, con un intervallo compreso tra 15 e 57 anni. Questa osservazione è coerente con i risultati degli studi clinici randomizzati di fase 3 e dei programmi di sorveglianza sponsorizzati a livello federale che valutano la sicurezza e l'efficacia dei vaccini mRNA COVID-19. Questi studi hanno rivelato che sia gli eventi avversi nel sito di iniezione che quelli sistemici erano più frequenti tra i partecipanti più giovani di età compresa tra 18 e meno di 65 anni (42,43). Tuttavia, è fondamentale notare il controverso confronto tra effetti collaterali comuni a seguito della vaccinazione ed effetti collaterali rari, come la psicosi primaria. Inoltre, studi precedenti indicano che l'insorgenza di sintomi psicotici nei disturbi dello spettro schizofrenico si verifica comunemente tra i 15 e i 35 anni (44). È fondamentale sottolineare che i casi di psicosi post-vaccinazione necessitano di un attento follow-up per il potenziale sviluppo di schizofrenia.

Nella maggior parte dei casi, i richiedenti non avevano una storia medica specifica relativa a potenziali comorbidità. Vale la pena notare che

in uno dei casi descritti, è stato ottenuto un test COVID-19 positivo. Studi precedenti hanno dimostrato che gli individui con comorbidità documentate e una storia di infezione da COVID-19 presentano un aumento statisticamente significativo degli eventi avversi a seguito della vaccinazione (45,46).

La durata media della psicosi nei casi descritti è stata  $52,48 \pm 60,07$  giorni. La maggior parte degli autori si astiene dallo specificare una diagnosi particolare in base a qualsiasi classificazione, presentando invece casi di psicosi non specificata caratterizzata da diversi sintomi, tra cui deliri, allucinazioni, comportamento bizzarro e insonnia. Sebbene sia difficile determinare la natura della psicosi in questi casi, se si allinea di più con disturbi mentali organici o all'interno di disturbi dello spettro schizofrenico.

Le linee guida per il trattamento della psicosi e della schizofrenia raccomandano di iniziare il trattamento con farmaci antipsicotici e la scelta del farmaco antipsicotico dipende da numerosi fattori specifici del paziente (47,48). Secondo i risultati di un altro studio, non sembra esserci alcuna differenza di efficacia tra antipsicotici atipici e tipici nel trattamento della psicosi primaria, ma esiste una netta differenza nei profili degli effetti collaterali (49). Allo stesso modo, il nostro studio ha rivelato che nella maggior parte dei casi di psicosi di nuova insorgenza successivi alla vaccinazione contro il COVID-19, gli antipsicotici atipici (83,3%) sono stati prescritti come trattamento farmacologico primario. Nei casi di encefalite autoimmune diagnosticata o sospetta, gli steroidi sono stati utilizzati più frequentemente (20,8%), sia in monoterapia che in combinazione con antipsicotici. È importante notare che, secondo i risultati della nostra revisione, il 50% dei casi descritti ha raggiunto la piena guarigione, mentre la seconda parte dei pazienti ha mantenuto alcuni sintomi residui. Inoltre, sulla base delle informazioni disponibili, la continuazione della terapia nel regime prescritto è stata necessaria nel 58,3% dei casi, con una durata media di  $\geq 3$  mesi con controlli regolari, in linea anche con le linee guida cliniche.

Sulla base dei risultati della nostra revisione, l'insorgenza di psicosi primaria si è verificata nella maggior parte dei casi a seguito della vaccinazione con il vaccino mRNA BNT162b2 (33,3%), seguita da vicino in frequenza dai casi di psicosi di nuova insorgenza a seguito della vaccinazione con il vaccino vettore virale ChAdOx1nCoV-19 (25%). Confronti precedenti hanno dimostrato che i vaccini vettore virale tendono a essere associati a più effetti collaterali sistemici rispetto ai vaccini mRNA (50). È fondamentale sottolineare che negli Stati Uniti e in Europa il vaccino a mRNA è stato somministrato nella stragrande maggioranza dei casi (51,52). Tuttavia, i risultati dello studio clinico sulle reazioni allergiche sistemiche al vaccino COVID-19 hanno mostrato che le allucinazioni sono state osservate solo nello 0,81% dei casi come effetto collaterale psichiatrico a seguito della somministrazione di un placebo e delle successive due dosi del vaccino mRNA-1273 (53). Questa varianza nelle statistiche sulla somministrazione dei vaccini potrebbe potenzialmente influenzare la prevalenza degli effetti collaterali segnalati, il numero di pubblicazioni e i dati disponibili riguardanti gli effetti avversi associati a ciascun tipo di vaccino.

La maggior parte dei pazienti ha manifestato psicosi dopo la somministrazione della prima (45,8%) e della seconda (50%) dose di vaccino, con una variazione evidente nell'incidenza di psicosi primaria dopo aver ricevuto la terza dose (4,2%). In generale, i sintomi si sono manifestati rapidamente entro 0-7 giorni dalla vaccinazione. Potrebbe essere consigliabile un monitoraggio più approfondito degli effetti collaterali psichiatrici nelle prime settimane successive alla vaccinazione contro il COVID-19.

Secondo i dati disponibili, l'insorgenza di psicosi a seguito di vaccinazione potrebbe essere mediata dalla risposta immunitaria dell'organismo al SARS-CoV-2. In particolare, la somministrazione del vaccino induce una risposta immunitaria cellulare, innescando il rilascio di citochine proinfiammatorie mediato dalle cellule T-helper. In alcuni casi, questa cascata potrebbe portare a tempeste di citochine e ipofunzione dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA). Di conseguenza, potrebbero verificarsi livelli elevati di dopamina, potenzialmente precipitando lo sviluppo di psicosi (17).

Data la presenza di marcatori infiammatori aumentati in alcuni disturbi psichiatrici (54–56), è plausibile supporre che questa condizione infiammatoria potrebbe essere alla base di varie complicazioni neuropsichiatriche associate alla vaccinazione. Allo stesso modo, i risultati del nostro studio hanno rivelato livelli elevati di PCR e leucocitosi da lieve a moderata come le anomalie del sangue più comuni. Inoltre, l'analisi del liquido cerebrospinale ha indicato livelli proteici aumentati, pleiocitosi linfocitaria e livelli elevati di Il-1 beta, confermando anche l'attivazione della cascata infiammatoria.

Un'altra ipotesi riguardante la psicosi post-vaccinazione suggerisce che le alterazioni osservate nello stato mentale, compresi i sintomi psicotici, potrebbero rappresentare una manifestazione di encefalite autoimmune anti-NMDA (15,57). Nella nostra revisione sono stati osservati anche casi di diagnosi di encefalite anti-NMDA. A loro volta, casi di sviluppo di encefalite anti-NMDA sono stati ripetutamente segnalati a seguito di vaccinazione contro altre infezioni, come febbre gialla, influenza, tifo e pertosse (58–60). Considerando il potenziale legame tra psicosi post-vaccinazione ed encefalite autoimmune anti-NMDA, è consigliabile prendere in considerazione lo screening immunologico negli individui che presentano sintomi psichiatrici dopo la vaccinazione contro il COVID-19.

È interessante notare che, a causa di varie speculazioni e incertezze sulla sicurezza dei vaccini COVID-19, la popolazione sta vivendo uno stress significativo, che potrebbe anche provocare lo sviluppo di reazioni psichiatriche (61,62).

## 5 Limitazioni

Questo studio presenta diverse limitazioni. Innanzitutto, ci sono solo pochi studi pubblicati fino ad oggi sugli effetti collaterali psichiatrici conseguenti ai vaccini COVID-19, con conseguenti piccole dimensioni del campione. In secondo luogo, il nostro studio ha incluso solo case report in inglese e solo studi full-text, il che riduce significativamente la dimensione del campione. Un'altra limitazione è che, poiché non ci sono dati da un gruppo di controllo abbinato, la morbilità o la prevalenza non possono essere calcolate correttamente. In quarto luogo, la limitazione è che nella nostra revisione non c'è stata alcuna valutazione del rischio di sviluppare psicosi prima della vaccinazione negli individui descritti nei casi clinici, il che è associato alla complessità di condurre questo compito retrospettivamente.

## 6 Conclusion

Gli studi sugli effetti collaterali psichiatrici post-vaccinazione COVID-19 sono scarsi. Le conclusioni sui vantaggi o svantaggi dei tipi di vaccino sono difficili a causa di prove insufficienti. La vaccinazione è generalmente sicura, ma i dati suggeriscono un potenziale collegamento tra giovane età, mRNA e virus

vaccini vettoriali con psicosi di nuova insorgenza entro 7 giorni dalla vaccinazione. La raccolta di dati sugli effetti psichiatrici correlati al vaccino è fondamentale per le strategie di prevenzione. Un algoritmo per il monitoraggio e il trattamento delle reazioni di salute mentale post-vaccinazione è necessario per una gestione completa delle complicazioni psichiatriche.

## Dichiarazione di disponibilità dei dati

I contributi originali presentati nello studio sono inclusi nell'articolo/Materiale supplementare Per ulteriori informazioni rivolgersi all'autore corrispondente.

## Contributi degli autori

Italiano: ML: Scrittura - revisione e modifica, Scrittura - bozza originale, Visualizzazione, Software, Risorse, Metodologia, Indagine, Analisi formale, Cura dei dati, Concettualizzazione. LR: Scrittura - revisione e modifica, Scrittura - bozza originale, Supervisione, Software, Risorse, Amministrazione del progetto, Metodologia, Indagine, Acquisizione di finanziamenti, Analisi formale, Cura dei dati, Concettualizzazione. JV: Scrittura - revisione e modifica, Convalida, Supervisione, Risorse, Amministrazione del progetto, Metodologia, Acquisizione di finanziamenti, Analisi formale, Cura dei dati, Concettualizzazione. ER: Scrittura - revisione e modifica, Convalida, Supervisione, Risorse, Amministrazione del progetto, Metodologia, Acquisizione di finanziamenti, Analisi formale, Cura dei dati, Concettualizzazione.

## Finanziamento

L'autore/gli autori dichiarano di aver ricevuto supporto finanziario per la ricerca, la redazione e/o la pubblicazione di questo articolo. La spesa per l'elaborazione dell'articolo è stata finanziata dalla Riga Stradins University.

## Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano che la ricerca è stata condotta in assenza di qualsiasi relazione commerciale o finanziaria che potrebbe essere interpretata come un potenziale conflitto di interessi.

## Nota dell'editore

Tutte le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, o quelle dell'editore, degli editori e dei revisori. Qualsiasi prodotto che possa essere valutato in questo articolo, o affermazione che possa essere fatta dal suo produttore, non è garantito o approvato dall'editore.

## Materiale supplementare

Il materiale supplementare per questo articolo può essere trovato online all'indirizzo: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2024.1360338/full#supplementary-material>

## Riferimenti

- CHI.Pannello di controllo dell'OMS sul coronavirus (COVID-19).Ginevra, Svizzera: Organizzazione mondiale della sanità (OMS) (2023).
- CHI.Stato dei vaccini COVID-19 nel processo di valutazione EUL/PQ dell'OMS. Ginevra, Svizzera: Organizzazione mondiale della sanità (OMS) (2023).
- Forni G, Mantovani A, Forni G, Mantovani A, Moretta L, Rappuoli R, et al. Vaccini contro il COVID-19: a che punto siamo e sfide future.Morte cellulare diversa. (Italiano: 2021) 28:626–39. Fonte:10.1038/s41418-020-00720-9
- Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S. Eventi avversi dei vaccini: distinguere il mito dalla realtà.Sono una famiglia fisica (Italiano: 2017) 95:786–94.
- Abu-Halaweh S, Alqassieh R, Suleiman A, Al-Sabbagh MQ, Abuhlaweh M, Alkhader D, et al. Valutazione qualitativa degli effetti avversi precoci dei vaccini pfizer-biontech e sinopharm contro il Covid-19 mediante interviste telefoniche.Vaccini (Basilea). (2021) 9:950. doi:10.3390/vaccini9090950
- Alonso Castillo R, Martínez Castrillo JC. Manifestazioni neurologiche associate al vaccino COVID-19.Neurologia. (2022) S2173-5808(22)00141-9. doi:10.1016/j.nrleng.2022.09.007
- Boivin Z, Martin J. Infarto miocardico prematuro o effetto collaterale del vaccino COVID-19.Cureo.2021) 13:e1365. doi:10.7759/cureus.13651
- Østergaard SD, Schmidt M, Horvath-Puhó E, Thomsen RW, Sørensen HT. Tromboembolia e vaccino Oxford-AstraZeneca COVID-19: effetto collaterale o coincidenza?Lancetta.italiano: 2021) 397:1441–3. riferimento:10.1016/S0140-6736(21)00762-5
- Parkash O, Sharko A, Farooqi A, Ying GW, Sura P. Pancreatite acuta: un possibile effetto collaterale del vaccino COVID-19.Cureo.2021) 13:e14741. doi:10.7759/cureus.14741
- Roberts K, Sidhu N, Russel M, Abbas MJ. Patologia psichiatrica potenzialmente indotta dal vaccino COVID-19.Psichiatria Neurologica Progressiva. (Italiano: 2021) 25:8–10. Riferimenti:10.1002/pnp.723
- Balasubramanian I, Faheem A, Padhy SK, Menon V. Reazioni avverse psichiatriche ai vaccini COVID-19: una rapida revisione dei casi clinici pubblicati.Psichiatria asiatico J (2022) 71:103129. documento:10.1016/j.ajp.2022.103129
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. La dichiarazione PRISMA 2020: una linea guida aggiornata per la segnalazione di revisioni sistematiche. del BMJ.2021) 372:n71. riferimento:10.1136/bmj.n71
- Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Aromataris E, Sears K, et al. JBI critical appraisal checklist per case report. In: Aromataris E, Munn Z, editori.Manuale del revisore dell'istituto Joanna Briggs.Adelade, Australia Meridionale: The Joanna Briggs Institute (2017). pag. 1–7.
- Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Qualità metodologica degli studi di serie di casi: un'introduzione allo strumento di valutazione critica JBI.JBI Database System Rev Implement Rep. (2019) 18:1. doi:10.11124/JBISIRID-19-00099
- Flannery P, Yang I, Keyvani M, Sakoulas G. Psicosi acuta dovuta a encefalite da recettore anti-Nmetil D-aspartato a seguito della vaccinazione contro il COVID-19: rapporto di un caso.Neurologia Frontale [Internet]. (2021) 12:764197/completo. doi:10.3389/fneur.2021.764197/ completo
- Reinfeld S, Caçada R, Gil R, Strom H, Chacko M. È possibile che si verifichi una nuova psicosi dopo la somministrazione del vaccino COVID-19 basato su mRNA? Un caso clinico.Ricerca in Psichiatria (2021) 304:114165. Fonte:10.1016/j.psychres.2021.114165
- Grover S, Rani S, Kohat K, Kathiravan S, Patel G, Sahoo S, et al. Primo episodio di psicosi dopo la ricezione della prima dose di vaccino COVID-19: un caso clinico.Schizophr Res. (Italiano: 2022) 241:70–1. riferimento:10.1016/j.schres.2022.01.025
- Lien YL, Wei CY, Liang JS. Psicosi acuta indotta dal vaccino COVID-19 basato su mRNA negli adolescenti: rapporto di un caso pediatrico.Pediatr Neonatol. (Italiano: 2022) 64:364–5. riferimento: 10.1016/j.pedneo.2022.10.007
- Takata J, Durkin SM, Wong S, Zandi MS, Swanton JK, Corrah TW. Un caso clinico di encefalite associata al vaccino ChAdOx1 nCoV-19.Neurologia BMC (2021) 21:485. doi:10.1186/s12883-021-02517-w
- Renemane L, Vrublevska J, Cera I. PRIMO EPISODIO DI PSICOSI DOPO VACCINAZIONE COVID-19: UN CASO REPORT.Psichiatria Danub. (2022) 34:56–9.
- Alphonso H, Demoss D, Hurd C, Oliphant N, Davis JK, Rush AJ. La psicosi indotta dal vaccino come eziologia da considerare nell'era del COVID-19.Assistenza primaria, disturbo del sistema nervoso centrale (SNC)2022) 24:22cr03324. doi:10.4088/PCC.22cr03324
- Aljeshi AA, Abdelrahim ASI, Aljeshic MA. Psicosi associata alla vaccinazione contro il COVID-19.Compagno di cura primaria Disturbi del sistema nervoso centrale (CNS) (2022) 24(1):21cr03160. Fonte:10.4088/PCC.21cr03160
- Shukla A, Nandan NK, Singh LK. Psicosi acuta dopo immunizzazione con vaccino COVID-19 inattivato a virione intero; un caso clinico dall'India centrale.J Clin Psicofarmacologia (Italiano: 2023) 43:66–7. Riferimenti:10.1097/JCP.0000000000001640
- Fekih-Romdhane F, Ghrissi F, Hallit S, Cheour M. Psicosi acuta di nuova insorgenza come manifestazione di lupus cerebrita e seguito di infezione concomitante da COVID-19 e vaccinazione: segnalazione di un caso raro.Psichiatria BMC. (2023) 23:419. domanda:10.1186/s12888-023-04924-4
- Krishna J, Harshitha V, Endreddy A, Seshamma Vv. Psicosi in seguito alla vaccinazione contro il COVID-19.Telangana J Psichiatria. (2022) 8:113. Fonte:10.4103/tjp.tjp\_28\_22
- Neves MV, Simon JJ, Henna Neto J, Hübner C von K, Henna E. Psicosi refrattaria dopo vaccino mRNA COVID-19.Dibattiti in psichiatria. (Italiano: 2023) 13:1–8. Riferimenti:10.25118/2763-9037.2023.v13.432
- Yadav A, Sehgal V, Ahluwalia I, Patil PS, Ahmed A. Un raro caso di sindrome di Guillain-Barré con trombosi venosa del seno cerebrale sovrapposta mascherata da psicosi acuta a seguito della vaccinazione contro il COVID-19.Scienze Mediche (2023) 27. doi:10.54905/dissil/v27i133/e168ms2806
- Chang FY, Chen PA, Siao WH, Chen YC. Provocazione sequenziale della sindrome di Ekbohm e mania acuta a seguito della vaccinazione AstraZeneca COVID-19.Psichiatria asiatico J (2023) 83:103569. documento:10.1016/j.ajp.2023.103569
- Al-Mashdali AF, Ata YM, Sadik N. Encefalopatia iperattiva acuta post-vaccino COVID-19 con risposta drammatica al metilprednisolone: rapporto di un caso.Chirurgia medica Ann. (2021) 69:102803. Fonte:10.1016/j.amsu.2021.102803
- Simanungkalit AD, Puspitasari V, Margono JT, Tiffani P, Stevano R. Encefalite anti-NMDAR e miastenia grave dopo vaccinazione anti-COVID-19: casi di possibile autoimmunità associata alla vaccinazione anti-COVID-19.Accesso aperto Maced J Med Sci. (Italiano: 2022) 10:280–4. Fonte:10.3389/oamjms.2022.10632
- Kita A, Fuyuno Y, Matsuura H, Yamaguchi Y, Okuhira K, Kimoto S. Reazione avversa psichiatrica al richiamo del vaccino COVID-19 che si presenta come primo episodio di mania acuta con caratteristiche psicotiche: rapporto di un caso.Rappresentante del caso di ricerca psichiatrica (Italiano: 2023) 2:100143. Fonte:10.1016/j.psy.2023.100143
- Laxmi R, Grover S. Smascheramento della schizofrenia dopo la vaccinazione COVID.Psichiatria indiana J. (Italiano: 2023) 65:385–6. documento:10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry\_607\_22
- Yesilkaya UH, Sen M, Tasdemir BG. Un nuovo effetto avverso del vaccino mRNA BNT162b2: primo episodio di mania acuta con caratteristiche psicotiche.Comportamento del cervello Salute immunitaria. (2021) 18:100363. Fonte:10.1016/j.bbhi.2021.100363
- Borovina T, Popovic J, Mastelic T, Ercegovac MS, Kustura L, Uglesic B, et al. PRIMO EPISODIO DI PSICOSI DOPO LA VACCINAZIONE COVID-19 - UNA SERIE DI CASI. Psichiatria Danub. (Italiano: 2022) 34:377–80. Fonte:10.24869/psyd.
- Mushtaq HA, Khedr A, Koritala T, Bartlett BN, Jain NK, Khan SA. Una revisione degli effetti avversi dei vaccini COVID-19.Infezioni Medicina.italiano: 2022) 30:1–10. Riferimenti: 10.53854/iim-1993
- Gavi. The Vaccin Alliance. 2020 [citato l'8 marzo 2024]. Esistono quattro tipi di vaccini COVID-19: ecco come funzionano | Gavi, the Vaccine Alliance. Disponibile online all'indirizzo: [https://www.gavi.org/vaccineswork/there-are-four-types-covid-19-vaccines-hereshow-they-work?gad\\_source=1&gclid=CjwKCAIAi6uvBhADEiWAWiyRdk30jBf67yQf-9j-DhuCZ6KRxGarh4ibkgUQsfrnTw2obkpOwo4hoCepMQAvD.BwE](https://www.gavi.org/vaccineswork/there-are-four-types-covid-19-vaccines-hereshow-they-work?gad_source=1&gclid=CjwKCAIAi6uvBhADEiWAWiyRdk30jBf67yQf-9j-DhuCZ6KRxGarh4ibkgUQsfrnTw2obkpOwo4hoCepMQAvD.BwE).
- Han X, Xu P, Ye Q. Analisi dei vaccini COVID-19: tipologie, riflessioni e applicazioni.Laboratorio Clin J Anal. (2021) 35:e23937. doi:10.1002/jcla.23937
- Organizzazione Mondiale della Sanità.I diversi tipi di vaccini contro il COVID-19.Ginevra, Svizzera: Chi (2021).
- Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, Cocohoba JM, Lin F, Olgin JE, et al. Analisi del tipo di vaccino COVID-19 ed effetti avversi successivi alla vaccinazione.Apertura della rete JAMA. (2021) 4:e2140364. Fonte:10.1001/jamanetworkopen.2021.40364
- Vassallo A, Shajahan S, Harris K, Hallam L, Hockham C, Womersley K, et al. Sesso e genere nella ricerca sul vaccino COVID-19: permangono notevoli lacune nelle prove.Salute delle donne di Front Glob. (2021) 2:761511. doi:Numero di telefono: 10.3389/fghw.2021.761511
- Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. Incidenza internazionale dei disturbi psicotici 2002-17: una revisione sistematica e meta-analisi.Salute pubblica Lancet.italiano: 2019) 4:e229–44. documento:10.1016/S2468-2667(19)30056-8
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2.Nuova ingegneria J Med. (Italiano: 2021) 384:403–16. Fonte: 10.1056/NEJMoa2035389
- Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Sorveglianza degli eventi avversi dopo la vaccinazione mRNA contro COVID-19.JAMA - J Am Med Assoc. (Italiano: 2021) 326:1390–9. riferimento:10.1001/jama.2021.15072
- Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Üstün TB. Età di insorgenza dei disturbi mentali: una revisione della letteratura recente.Curr Opin Psichiatria. (Italiano: 2007) 20:359–64. Fonte:10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c
- Ganesan S, Al Ketbi LMB, Al Kaabi N, Al Mansoori M, Al Maskari NN, Al Shamsi MS, et al. Effetti collaterali del vaccino dopo la vaccinazione contro il COVID-19 tra i residenti degli Emirati Arabi Uniti: uno studio osservazionale.Fronte della Salute Pubblica. (2022) 10:876336. doi:10.3389/fpubh.2022.876336
- Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Effetti collaterali del vaccino e infezione da SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione negli utenti dell'app COVID Symptom Study nel Regno Unito: uno studio osservazionale prospettico.Lancetta Infetta Dis. (Italiano: 2021) 21:939–49. Fonte: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3
- Keepers GA, Fochtman LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabori R, et al. La linea guida pratica dell'American Psychiatric Association per il trattamento dei pazienti con schizofrenia.Dott. Am J Psichiatria.italiano: 2020) 177:868–72. Fonte: 10.1176/appi.ajp.2020.177901
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psicosi e schizofrenia negli adulti: prevenzione e gestione (2014). Disponibile online all'indirizzo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555203/>.

49. Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacia degli antipsicotici atipici rispetto a quelli tipici nel trattamento della psicosi precoce: meta-analisi. *Br J Psichiatria*. (Italiano: 2010) 196:434–9. riferimento:Frequenza: 10.1192/bjp.bp.109.066217
50. Klugar M, Riad A, Mekhemar M, Conrad J, Buchbender M, Howaldt HP, et al. Effetti collaterali dei vaccini Covid-19 basati su mRNA e vettori virali tra gli operatori sanitari tedeschi. *Biol (Basilea)*. (2021) 10:752. doi:10.3390/biologia10080752
51. Mikulic M. Numero di dosi di vaccino COVID-19 somministrate negli Stati Uniti al 26 aprile 2023, per produttore del vaccino (2023). Disponibile online all'indirizzo:<https://www.statista.com/statistics/1198516/vaccinazioni-covid-19-somministrate-da-azienda/>.
52. Stewart C. Dosi del vaccino COVID-19 distribuite all'EEA nel 2022, per produttore (2022). Disponibile online all'indirizzo:<https://www.statista.com/statistics/1219343/covid19-vaccine-doses-distributed-in-europe-by-manufacturer/>.
53. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Vaccinazioni COVID19 SARS: reazioni allergiche sistemiche alle vaccinazioni SARS-coV-2 (SARS) (2023). Disponibile online all'indirizzo:<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04761822?intr=COVID-19%20Vaccine&aggFilters=results:with&rank=2#contacts-and-locations>.
54. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, Greco G, Furlan R. Neuroinflammation in bipolar depression. *Psichiatria di Fronte*. (2020) 11:71. doi:10.3389/fpsy.2020.00071
55. Mahadevan J, Sundaresh A, Rajkumar RP, Muthuramalingam A, Menon V, Negi VS, et al. Uno studio esplorativo dei marcatori immunitari nella psicosi acuta e transitoria. *Psichiatria asiatica J* (Italiano: 2017) 25:219–23. Fonte:10.1016/j.ajp.2016.11.010
56. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. Il ruolo dell'infiammazione nella schizofrenia. *Neuroscienze frontali*. 2015; 9:372. seguito:10.3389/fnins.2015.00372
57. Kayser MS, Dalmau J. Encefalite da anticorpi anti-recettore NMDA, autoimmunità e psicosi. *Schizophr Res*. (Italiano: 2016) 176:36–40. Fonte:10.1016/j.schres.2014.10.007
58. Guedes BF, Ribeiro AF, Pinto LF, Vidal JE, de Oliveira FG, Sztajn bok J, et al. Potenziale encefalite autoimmune a seguito della vaccinazione contro la febbre gialla: un resoconto di tre casi. *J Neuroimmunol*. (2021) 355:577548. documento:10.1016/j.jneuroim.2021.577548
59. Hofmann C, Baur MO, Schroten H. Encefalite da recettore anti-NMDA dopo vaccinazione di richiamo Tdap-IPV: causa o coincidenza? *Neurologia*. (Italiano: 2011) 258:500–1. riferimento:10.1007/s00415-010-5757-3
60. Wang H. Encefalite da anticorpi anti-recettore NMDA e vaccinazione. *Int J Mol Sci*. (2017) 18:193. Fonte:10.3390/ijms18010193
61. Norhayati MN, Che Yusof R, Azman YM. Revisione sistematica e meta-analisi dell'accettazione della vaccinazione contro il COVID-19. *Front Med (Losanna)*. (2022) 8:783982. Fonte:10.3389/fmed.2021.783982
62. Ransing R, Dashi E, Rehman S, Chepure A, Mehta V, Kundadak GK. Movimento anti-vaccino COVID-19 e salute mentale: sfide e strada da percorrere. *Psichiatria asiatica J* (2021) 58:102614. Fonte:10.1016/j.ajp.2021.102614