

21. BÖLÜM / CHAPTER 21

COVID-19 Pandemi Seyrinde Nörolojik Semptom ve Bulgular

Neurological Symptoms and Findings in the Course of COVID-19 Pandemic

Aysel Büşra Şişman¹ , Muhammet Duran Bayar¹ , Birgül Baştan¹ , Ayşe Özlem Çokar² 

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

e-posta: busrasisman@gmail.com

ORCID: A.B.Ş. 0000-0002-4757-1797; M.D.B. 0000-0002-9040-9760; B.B. 0000-0002-8285-4901; A.Ö.Ç. 0000-0003-0231-1091

ÖZ

Coronavirüs ailesinin yeni tanımlanan üyesi şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2), solunum yolları ve gastrointestinal sistemin yanısıra sinir sistemi üzerine de etkileri olduğu küresel salgın sürecinde ortaya konmuştur. COVID-19 seyrinde hem santral sinir sistemi hem de periferik sinir sistemine ait nörolojik tablolar tanımlanmıştır. Sıklıkla baş ağrısı, koku ve tad alma duyusunda kayıp, dizines ve miyalji gibi nörolojik semptomlar ortaya çıkmış olup yine inme, menenjit/ensefalit, ensefalopati, epilepsi nöbeti, akut demyelinizan ensefalomyelit (ADEM), Guillain-Barré sendromu da bildirilmiştir. Patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da birden çok nedenin rol oynadığı düşünülmektedir. SARS-CoV-2'nin sinir sistemi üzerine direkt etkisi olduğu gibi inflamasyon ve koagülasyon mekanizmalarını aktive ettiği ve yine post-enfeksiyöz immün sistem aracılı etkilerinin olduğu öne sürülmektedir. Giderek artan sayıda bildirilen nörolojik semptom ve bulgular; COVID-19 seyrinde hastaların nörolojik açıdan da yakın takip edilmesinin önemli olduğunu ortaya koymuştur. Bu derlemede COVID-19 seyrinde ortaya çıkan nörolojik bulgu ve semptomlar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, koronavirüs; nöroloji; SARS-CoV-2

ABSTRACT

During the pandemic era, it has been revealed that severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the newly defined member of the coronavirus family, has effects on the nervous system as well as the respiratory tract and gastrointestinal system. Neurological symptoms of both the central nervous system and the peripheral nervous system have been described in the course of COVID-19. The most encountered neurological symptoms were headache, loss of smell and taste, dizziness, and myalgia, but also stroke, meningitis / encephalitis, encephalopathy, seizures, acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM), and Guillain-Barré syndrome have been reported. Although the pathophysiological mechanism is not fully understood, multiple pathways are thought to play a role. It is suggested that SARS-CoV-2 has direct effects on the nervous system and it is involved in activation of inflammation, coagulation and immune mediated responses. An increasing number of reported neurological symptoms and findings have revealed that close follow-up of patients in terms of neurological aspects is important. In this review, neurological signs and symptoms that have occurred during the course of COVID-19 were described.

Keywords: COVID-19, coronavirus, neurology; SARS-CoV-2

EXTENDED ABSTRACT

Based on the published evidence, it is revealed that neurological findings were frequently seen in the onset of the coronavirus disease (COVID-19). Neurological symptoms associated with central nervous system (headache, dizziness, confusion, delirium, encephalopathy, acute necrotizing hemorrhagic encephalopathy, cerebrovascular diseases, meningitis / encephalitis, acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM), seizures, peripheral nervous system (hyposmia / anosmia, hypogeusia / ageusia, Guillain-Barré syndrome) and skeletal-muscle injury (myalgia, myopathy) have also been reported. Headaches and dizziness, the most common neurological symptoms, can be seen at the early stage of the disease. Symptoms associated with stroke or inflammatory diseases are usually seen in the advanced stage of the infection, even in the recovery period. Anosmia and ageusia are specific neurological symptoms of COVID-19 infection, which are common in mild cases and especially in young people. Myalgia can be seen in mild and severe cases, and accompanying elevated creatine kinase levels indicate muscle injury.

Approximately 78% of the cerebrovascular complications seen in the course of COVID-19 are ischemic strokes. However, intracranial hemorrhage and subarachnoid hemorrhage have also been reported. The high levels of D-dimer, C-reactive protein, and ferritin in patients with ischemic stroke suggest that proinflammatory and prothrombotic cascades play an important role. Delirium and encephalopathy (septic or hypoxic) are common in cases with a severe clinical course. Primary infections of the central nervous system (meningitis / encephalitis) and para-infectious or post-infectious complications (inflammatory neuropathies, myelitis, ADEM) have been reported less frequently. Although the pathophysiological mechanism of neurological symptoms in COVID-19 is not fully understood, different mechanisms are considered to be related. It is suggested that severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) causes cytokine storm syndrome and central nervous system (CNS) damage by stimulating inflammatory cytokines, especially IL-6 production from glial cells. On the other hand, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), defined as the functional receptor for SARS-CoV-2, is present in many tissues, including the nervous system and skeletal muscle. ACE2-expressing neurons, glial cells, and vascular endothelial cells are targets for SARS-CoV-2 infection. Neurological findings may also be associated with hypoxia and with the side effects of pharmacological treatment of COVID-19.

As a result, it should be kept in mind that SARS-CoV-2 can cause neurological involvement with many mechanisms and cause specific or non-specific neurological symptoms. In order to prevent neurological complications, clinicians should be familiar with symptoms and signs. Epidemiological, clinical, and diagnostic studies are needed to understand the mechanisms of neurological involvement of SARS-CoV-2 and to shed a light on treatment.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ile ilgili bilgiler arttıkça şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun sadece solunum sistemini etkilemediği, gastro-intestinal sistem başta olmak üzere diğer birçok sistem ya da organın da tutulduğu ve tablonun ağır seyrettiği olgularda çoklu organ yetmezliğiyle yaşamı tehdit ettiği görülmüştür. Nörolojik bulgular koku ve tad alma bozukluğu, baş ağrısı gibi görece daha hafif yakınmalardan ajitasyon, ensefalopati, deliryum ve komaya kadar değişen ağır tablolarla ortaya çıkmaktadır (1-3). COVID-19 seyrinde akut iskemik veya hemorajik inme, akut miyelit, Guillain-Barré sendromu ve daha nadir olarak epilepsi nöbetleri, menenjit/ensefalit, ADEM veya akut hemorajik nekrotizan ensefalopati gibi pek çok nörolojik tablo da bildirilmiştir (1,4-9). Nörolojik bulgular enfeksiyonun ilk başlangıç bulgusu olabileceği gibi tablonun seyrinde ya da enfeksiyonun yol açtığı komplikasyonlara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (10,11).

Küresel salgının erken döneminde bildirilen bir çalışmada COVID-19'lu olguların %36,4'ünde tipik solunum ile ilgili belirtilerin yanı sıra, nörolojik semptom ve bulguların da olduğu dikkati çekmiştir (1). Bir başka olgu serisinde ise hastaların %84'ünde ajitasyon, konfüzyon, kortiko-spinal traktus bulguları tanımlanmıştır (3). Enfeksiyon tablosunun şiddetli seyrettiği daha yaşlı grupta ve hipertansiyon, diyabet, akciğer veya kalp hastalığı gibi komorbiditelerin eşlik ettiği olgularda nörolojik bulguların daha sık olduğu bildirilmiştir (1).

PATOFİZYOLOJİ

SARS-CoV-2 koronavirüs ailesinden olup genetik olarak SARS-CoV-1 ile %79, MERS-CoV ile %50 benzerlik göstermektedir (12). SARS-CoV ve MERS-CoV'un solunum semptomları yanında bir çok nörolojik tabloya da neden olduğu bilinmektedir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) viral nükleik asidin bulunması da bu hipotezi desteklemektedir (13). SARS-CoV ve MERS-CoV ile yapısal benzerliğine dayanarak, SARS-CoV-2'nin nörotropik olduğu ve SARS-CoV-2'nin de nörolojik belirtiler için aynı patojenik mekanizmaları kullandığı ön görülmektedir.

SARS-CoV-2'nin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini açıklayan bir çok mekanizma önerilmiştir (14):

- 1) Enfeksiyonun direkt hasarı
- 2) Hematojen yol
- 3) Nöronal yol
- 4) İmmün aracılı hasar
- 5) Hipoksik hasar
- 6) Diğer mekanizmalar

SARS-CoV-2'nin beyin dokularına girmesi için önerilen mekanizmalardan biri, virüsün burunda kribriiform plaktan geçerek olfaktor bulbus yoluyla yayılmasıdır (15). Bu yolla yayılım klinikte COVID-19 hastalarında anosmi ve hiposminin varlığı ile de desteklenmektedir. SARS-CoV-2 virüsünün beyine giriş yolu olfaktor sistem aracılığıyla veya hematojen yolla olabileceği gibi anjiotensin-konverting enzim reseptörlerinin de giriş kapısını oluşturduğu düşünülmektedir (16). Yapılan araştırmalara göre, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'e benzer şekilde, insan konakçı hücrelerine girişinde, solunum yolu epiteline ek olarak, çoğunlukla akciğer alveolar epitel hücrelerinde, ince bağırsak enterositlerinde, vasküler endotel hücrelerinde ve böbrek hücreleri gibi birçok yerde betimlenen hücresel bir reseptör olan anjiotensin-konverting enzim 2'nin (ACE2) aracılık ettiği düşünülmektedir (17). Beyinde glial hücreler,

nöronlar ve vasküler endotel hücrelerinde yer alan ACE2 reseptörleri bu yapıları SARS-CoV-2'nin saldırısı için bir hedef haline getirmektedir. Virüs kan-beyin bariyerinin (KBB) endotel hücrelerini ve koroid pleksustaki kan-BOS bariyerini enfekte ederek sinir sistemini istila edebilir. Bu hipotez, Paniz-Mondolfi ve ark'nın çalışması tarafından da desteklenmektedir. Yazarlar, COVID-19'lu bir hastanın otopsisinde beyin dokusunda nöronal ve vasküler endotel hücrelerde viral partikülleri göstermiş olup SARS-CoV-2'nin vasküler endotel hücrelerine bağlanabileceğini, KBB'ye nüfuz edebileceğini ve hematojen yollarla sinir dokularını istila edebileceğini öne sürmüşlerdir (18).

ACE2 reseptörlerinin daha çok kardiyovasküler sistem düzenlenmesinde önemli rol oynayan beyin sapı, paraventriküler çekirdek, nükleus tractus solitarius ve rostral ventrolateral medullada belirgin olduğu saptanmıştır (17). COVID-19 olgularında meydana gelen akut solunum yetmezliğinin, akciğerlerdeki doğrudan hasarın yanı sıra, bu yapılarda meydana gelen hasardan da kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (19). Bununla birlikte, hematojen yolun tek yol olmadığı ve nöronal retrograd iletimin başka bir potansiyel mekanizma olduğu görüşü de hakimdir. SARS-CoV ile ilgili önceki hayvan çalışmaları, virüsün beyine nazal epitelyumun bozulmasıyla girebileceğini ve intranasal olarak uygulandığında da nöronal yayılmaya yol açabileceğini göstermiştir (20). SARS-CoV ile SARS-CoV-2 arasındaki yüksek benzerlik nedeniyle, aynı yolun COVID-19'da da çalışması muhtemeldir. COVID-19 hastalarında özellikle üst solunum yolu semptomları olmamasına rağmen, yaygın olarak görülen anosmi ve hiposmi SARS-CoV-2'nin önce periferik sinir terminallerini tutarak santral sinir sistemini (SSS) retrograd olarak enfekte ettiğini desteklemektedir (21). SARS-CoV-2 yine duyu ve motor sinir uçları aracılığıyla, özellikle akciğerlerden vagus sinirinin afferent sinir uçları yoluyla veya gastrointestinal sistemden enterik sinir ve sempatik afferent yoluyla anterograd ve retrograd olarak SSS'ne yayılabilmektedir (19,22). Ayrıca, ekzozomal hücre taşıma, SARS-CoV-2 sistemik yayılmasının ve ardından SSS girişinin varsayılan bir diğer yoludur.

Öte yandan, yeni koronavirüs üzerine yapılan son araştırmalar, SARS-CoV gibi hastalığın semptomlarının önemli bir kısmının, virüsün tetiklediği sitokin fırtınası ile açıklanabileceğini virüsün sistemik bir enflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) veya SIRS benzeri bir fenomene yol açtığını göstermektedir. Birçok nörotropik virüsün neden olduğu gibi SARS-CoV-2'nin, enflamatuvar sitokinleri özellikle glial hücrelerden IL-6 üretimini uyarak sitokin fırtına sendromuna neden olduğu ve SSS hasarına yol açtığı ileri sürülmektedir (23). Enflamasyona, monositler ve makrofajlar tarafından salınan ve monosit kemoatraktan protein-1'e (MCP-1) ek olarak diğer monositleri ve hem B hem de T lenfositlerini uyaran interlökinler (IL-6 ve IL-8) aracılık eder. MCP-1 monositlerin KBB'nden geçmesinden sorumlu bir kemokindir. KBB'nin enflamasyonu ve geçirgenliğinin artması enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin beyne geçişini kolaylaştırarak nöroenflamasyon ve nörolojik semptomlara neden olmaktadır. Yine sitokin fırtına sendromu COVID-19'da ölümün başlıca nedeni olan, çoklu organ yetmezliğine yol açmaktadır (24).

Son olarak, virüs indirekt olarak da SSS hasarına ve nörolojik semptomlara da neden olabilmektedir. Virüs akciğerde enflamasyona neden olurken, aynı zamanda alveoller ve akciğer dokusunda hasara yol açar. Enflamasyon ve ödem, alveolar-kapiller ara yüzde meydana gelen oksijen değişimini etkileyerek hipoksemiye ve ardından vazodilatasyon, hiperemi ve beyin ödemiyle birlikte beyin hipoksisine yol açar. Bu durum klinikte önce baş ağrısı olarak kendini gösterir, tablonun devam etmesi halinde bilinç düzeyi değişikliklerine ve hatta komaya neden olabilir (25).

Bu gözden geçirmede COVID-19 ilişkili nörolojik tablolar başlıca 2 grupta ele alınacaktır:

- 1) SSS'ne ait belirti, bulgu ve hastalıklar
- 2) Periferik sinir sistemine (PSS) ait belirti, bulgu ve hastalıklar

SSS tutulumuna bağlı olarak sıklıkla baş ağrısı (%5,7-23) ve baş dönmesi (%7-22,2) görülürken (26-29), PSS tutulumuna bağlı olarak ise koku ve tat alma bozuklukları sık bildirilen semptomlar arasındadır (30,31). Yine sık görülen bir diğer semptom olan miyaljinin hastalığın klinik şiddeti ile ilişkili olduğuna dair veriler bildirilmiştir (32).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMUNA BAĞLI ORTAYA ÇIKAN BELİRTİ, BULGU VE HASTALIKLAR

Baş ağrısı

Baş ağrısı sıklıkla hafif ve orta şiddetli COVID-19 olgularında bildirilmektedir. Yapılan meta-analiz çalışmalarına göre baş ağrısı prevalansının %6,5-23 arasında olduğu bildirilmiştir (1,26,27). Baş ağrısı ateş, öksürük, kas ağrısı, yorgunluk ve dispne'den sonra en sık rastlanan semptom olarak belirlenmiştir (27). Bununla birlikte yine çok merkezli prospektif olarak yapılan bir başka çalışmada klinik olarak hafif seyirli COVID-19 olgularında baş ağrısı sıklığı %70 gibi yüksek oranda bulunmuştur. Yaş ortalaması 39 olan bu grupta baş ağrısı gençlerde ve kadınlarda daha sıktır. Klinik tablonun başlangıcından 7 gün sonra ortaya çıkan baş ağrısının sıklıkla sitokin fırtınası ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (33). Baş ağrısının sıklıkla bilateral yerleşimli, günlerce sürebilen, analjeziklere (parasetamol gibi) yanıt vermediği, sıklıkla tekrarladığı ve non-spesifik karakterde olduğu bildirilmektedir (33,34).

Serebrovasküler Hastalıklar

COVID-19'un önemli bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan akut serebrovasküler hastalıkların (SVH) sıklığı %2-48,8 oranında değişmektedir (1,35-37). Olguların çoğunda serebrovasküler bulgular solunum semptomlarının başlamasından ortalama 10 gün sonra (0-33 gün) ortaya çıkmış olup daha az olguda inme COVID-19'un diğer semptomlarından önce gelişmiştir (1,38,39).

SVH daha çok enfeksiyonun ağır seyrettiği olgularda ortaya çıkmış olup sıklıkla iskemik karakterlidir (1,3,37). Ghannam ve ark. derlemesinde iskemik inme en sık görülen nörolojik bulgu olarak (%42,7) yer almaktadır (37). Daha az sıklıkla hemorajik inme, serebral venöz sinüs trombozu ve geçici iskemik atak bildirilmiştir (1,30,37). İskemik inmeli olguların çoğu 60 yaş üstü olup hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve geçirilmiş inme gibi komorbiditelerin daha sık olduğu bildirilmiştir (30,40,43-46). Diğer taraftan iskemik inme için risk faktörü olmayan 50 yaş altı genç olgular da literatürde sunulmuştur (36,39,41,42,45).

İskemik inmelerin %77'sini geniş damar oklüzyonları oluşturmaktadır (37,45). Bununla birlikte multipl damar alanlarında infarktlar da bildirilmiştir (42-45). COVID-19'un genel olarak tromboza eğilim yarattığını destekleyen çok sayıda bilimsel veri mevcuttur. İtalya'da yapılan hastane temelli bir çalışmada 388 COVID-19 olgusunun %21'inde, iskemik inme ile birlikte venöz tromboembolizm ve akut koroner sendrom gibi tromboembolik tablolar bildirilmiştir (36). Yine inmeli hastalarda eşzamanlı olarak saptanan derin ven trombozu ve pulmoner emboli bildirilmiştir (42,45). Helms ve ark.'larının serisinde fokal nörolojik bulgusu olmamakla birlikte ensefalopati nedeniyle nörogörüntüleme yapılan olgularda küçük asemptomatik, sessiz infarktlar da bildirilmiştir (3).

Solunum yolları ile ilgili enfeksiyonların inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmekle birlikte SARS-CoV-2'nin genel bir enflamatuvar yanıt ve hiperkoagulabiliteye yol açtığı öne sürülmektedir. İskemik inmeli olguların %80'inde D-dimer düzeyinin artmış olması, eşlik eden yüksek CRP ve ferritin düzeyleri ile birlikte D-dimer'in hem enflamatuvar süreçte, hem de protrombotik süreçte önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (35,42,45). Hiperkoagulabilitenin mekanizması kesin olarak anlaşılamamakla birlikte hem trombosit hem de pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Yine artmış D-dimer ve ferritin düzeyleri, uzamış protrombin ve aktive parsiyel

tromboplastin zamanı hiperkoagülasyonun belirteçleri olup ve dissemine intravasküler koagülasyonun (DİK) da ortaya çıkması bu düşüncüyü desteklemektedir (28,42). Hiperkoagülabilite varlığının diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (37). Gerçekten de, Wuhan, Çin'de yapılan bir çalışma, COVID-19 nedeniyle kaybedilen olguların %71,4'ünde DİK olduğunu göstermiştir (47). Şiddetli COVID-19 solunum enfeksiyonunda sıklıkla sepsisin yol açtığı, artmış damar içi trombosit aktivasyonu, artmış fibrinojen düzeyleri ve hafif olarak uzamış PT ve aPTT düzeyleri ile şekillenen bir hiperkoagülabilite tablosu izlenmektedir (48). Diğer virüslerde olduğu gibi SARS-CoV-2'de de endotel hücre enfeksiyonu veya monosit aktivasyonu doku faktörlerinin ve mikropartiküllerin salınımı yoluyla trombotik yolu aktive ederek mikroanjyopatiye neden olabilir. Ağır COVID-19 ve inme olgularında yüksek D-dimer ve C-reaktif proteinin eşlik ettiği trombositopeni, virüsle ilişkili bir mikroanjyopatik süreç ile uyumludur (35,49). Endotel disfonksiyonu, beyinde potansiyel olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilir (49). Diğer taraftan SARS-CoV-2 virüsünün endotel hücrelerinde ACE2'yi bağladığı bilinmekte olup, ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun, proenflamatuvar ve vazokonstriktif duruma neden olarak, inme de dahil olmak üzere son organ hasarına yol açtığı öne sürülmektedir (50). Yine SARS-CoV-2'nin neden olduğu sitokin fırtınasının akut SVH gelişmesinde risk faktörlerinden biri olduğu da düşünülmektedir (23,24,51).

Bazı COVID-19 ve inmeli olgularda lupus antikoagulanı (37,45), antikardiyolipin, antifosfolipid ve anti- β 2-glikoprotein-1 antikorlarının pozitif bulunması inme için protrombotik mekanizmalardaki rollerinin sorgulanmasına neden olmuştur (43,52). Öte yandan Varicella Zoster gibi, viral replikasyonun serebral arter duvarında lokal enflamasyonuyla tetiklenen vaskülitik bir süreçte olası görünmektedir.

Daha seyrek olarak hemorajik inmeli olgular da literatürde yer almaktadır (1,53). Hemorajik inmelerde muhtemelen ACE2 reseptörlerindeki düzensizliğin serebral oto düzenlenme, sempatoadrenal sistem ve serebral kan akışını etkileyerek kanamaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Görüldüğü gibi inme ile COVID-19 arasında ki ilişki kompleks olup muhtemelen birden çok mekanizma nedensel ilişkiide rol oynamaktadır.

Epilepsi

Literatürde COVID-19'lu olgularda bildirilen epilepsi nöbeti veya status epileptikus tablosu nadir olup daha çok olgu sunumları şeklindedir (1,6,54-56). Lu ve ark'nın COVID-19'lu 304 olguluk serisinde ise olguların hiçbirinde akut semptomatik nöbet veya status epileptikus gözlenmemiştir (57). Ancak yoğun bakım ünitesinde izlenen ya da enfeksiyonun ağır seyrettiği olgularda subklinik nöbetler ve nonkonvülsif status epileptikus (NKSE) açısından hastaların gözden kaçabileceği akılda tutulmalıdır. NKSE'un morbidite ve mortaliteyi arttırması muhtemel olup teknik imkanların elverdiği koşullarda video-EEG moniterizasyon klinik olarak şüphe edilen olgularda yapılmalıdır. Bu olgularda çoklu ilaç kullanımı, metabolik bozukluklar, hipoksik-iskemik beyin hasarı, toksemi gibi nedenlere bağlı olarak nöbetlerin gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (37). Sonuç olarak hastalığın primer olarak nöbet sıklığını arttırdığına dair kesin kanıtlar olmasa da bilinen epilepsi öyküsü olan ve COVID-19 tanısı alan hastalarda kullanılan ilaçların da nöbet eşiğini düşürebileceği göz önünde bulundurulmalı, yine SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili inme, ensefalit veya ensefalopati tablolarında epilepsi nöbetlerinin de eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Literatürde daha çok ensefalit/meningoensefalit veya ensefalit benzeri olgular bildirilmiştir (7). Genetik olarak SARS-CoV-1'e çok benzeyen SARS-CoV-2'ninde SARS-CoV-1 gibi nöroinvasif olduğu ve direkt olarak SSS'yi tuttuğu öne sürülmektedir (58). SARS-CoV-2 virüsünün SSS'ye hematojen yol veya retrograd sinaptik iletim yoluyla girdiği, glial hücre ve nöronları destekleyen endotel hücrelerinde

betimlenen ve SARS-CoV-2 için bir reseptör olarak işlev gören ACE2 proteininin de hematojen girişini kolaylaştıran bir faktör olduğu, yine sistemik hiper-enflamasyonun kan-beyin ve kan-BOS bariyerlerinin geçirgenliğini artırarak SSS girişini kolaylaştırabildiği ön görülmektedir (18,59,60). Bir olguda post-mortem incelemede frontal lobun nöronlarında ve kapiller endotel hücrelerinde viral partiküller gösterilmiştir (18). Bu çalışma beyin mikrodamarlarından nöronların içine aktif viral geçişin olduğunu desteklemektedir. Ancak, SARS-CoV-2'nin BOS veya beyinde gösterildiği menenjit veya ensefalit olguları nadirdir (7,61). Moriguchi ve ark. tarafından baş ağrısı, ateş, yorgunluk ve nöbetle başvuran, ense sertliği saptanan 24 yaşında bir erkek olgu bildirilmiştir. Toraks tomografisi COVID-19 ile uyumlu olan bu olgunun nazofarengeal sürüntüsü negatif bulunmuştur. BOS incelemesinde mononükleer ve polimorfonükleer hücrelerle birlikte SARS-CoV-2 pozitif bulunmuştur. Kranyal MR incelemesinde sağ mezial temporal lob ve hipokampusta, yine sağ lateral ventrikülün inferior hornunda ensefalit ve ventrikülite ile uyumlu lezyonlar saptanmıştır (7).

Bununla birlikte COVID-19 seyrinde çoğu şüpheli "meningoensefalit" olgusunda SARS-CoV-2'nin BOS'ta tespit edilemediği de unutulmamalıdır (62). Bu nedenle COVID-19'daki ensefalitin, doğrudan viral invazyonun bir sonucu olarak değil de, post-enfeksiyöz veya para-enfeksiyöz mekanizmaların aktive ettiği immün aracılı bir tabloda kaynaklandığı düşünülmektedir (60). Bir başka görüşte virüsün endotelial hasarla birlikte trombotik mikroanjyopatiye benzer bir duruma neden olabileceğidir ki bu durumda BOS incelemelerinde enflamasyon saptanmaksızın ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir. Yine BOS polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testinin SARS-CoV-2'nin saptanması için optimal hassasiyete sahip olmaması bir diğer görüş olarak sunulmaktadır (18,37). Viral enfeksiyonların seyrinde görülen ve kranyal MR'da reversibl splenial lezyonların eşlik ettiği ılımlı ensefalit/ensefalopati tablosu (*Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion MERS*) COVID-19'lu bir olgu da bildirilmiştir (63).

Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM), Akut Nekrotizan Ensefalomyelit, Akut Transvers Miyelit

ADEM genellikle viral enfeksiyonlardan haftalar sonra mültifokal demiyelizan lezyonlarla ortaya çıkan, klinik olarak fokal nörolojik semptomlar ve ensefalopati tablosunun eşlik ettiği, SSS'nin otoimmün bir hastalığıdır. Klinik ve radyolojik özellikleriyle ADEM tanısı alan ve nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2'nin pozitif olduğu, 2 olgu bildirilmiştir (8,64). Yine COVID-19'lu bir olgunun otopsi çalışmasında subkortikal beyaz cevherde aksonal hasarla birlikte fokal mikroskopik nekroz alanları ve perivasküler akut dissemine ensefalomyelit benzeri lezyonlar saptanmıştır (65). Poyiadji ve ark. 3 günlük ateş, öksürük ve bilinç bozukluğu nedeniyle başvuran ve nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2 RNA pozitif bulunan, 50 yaşında bir kadın olgu bildirmiştir. BOS bulguları diğer patolojik ajanlar için negatif olan bu olgunun kranyal MR'ında bilateral talamus, medial temporal lob, ve subinsuler bölgelerde akut nekrotizan ensefalit ile uyumlu halkasal kontrast tutan hemorajik lezyonlar saptanmıştır. SARS-CoV-2'nin kan-beyin bariyerine doğrudan invaze olmayıp sitokin fırtınası yoluyla akut nekrotizan ensefalite neden olduğu öne sürülmektedir (9). Literatürde COVID-19 semptomlarından 1 hafta-10 gün sonra gelişen post-enfeksiyöz akut transvers miyelit olguları da bildirilmiştir (4,66,67). ACE2 reseptörlerinin spinal kord nöronlarının yüzey membranlarında eksprese edildiği göz önüne alındığında, miyelitin sitokin fırtına sendromu ile birlikte SARS-CoV-2'nin direkt sonucu olduğu öne sürülmüştür (4).

Bilinç Bozukluğu, Konfüzyon, Ajitasyon, Delirium, Ensefalopati

Yaşlılar ve önceden kronik tıbbi rahatsızlıkları olanlar, akut enfeksiyon durumunda bilinç bozukluğu veya delirium açısından yüksek risk altındadır. Bilinç bozukluğu ve delirium sıklıkla kliniğin ağır olduğu, yoğun bakımda izlenen COVID-19 olgularında görülmektedir (1,68). Konfüzyon COVID-19'lu olguların %7-14,8'inde bildirilmiş olup genellikle kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (1,69). Hasta-

neye başvuru sırasında bilinç bulanıklığı olan COVID-19'lu olguların %22'si kaybedilmiştir (69). Bir başka çalışmada solunum sıkıntısı (ARDS) nedeniyle yoğun bakımda izlenen COVID-19'lu olguların %69'unda nöromüsküler blokaj kesildiğinde ajitasyon tablosu ortaya çıkmış, daha sonra bu olguların %33'ünde dikkatsizlik, oryantasyon bozukluğu ve komutlara cevaben zayıf organize hareketlerin görüldüğü "diseksekütif" sendrom gelişmiştir (3). EEG ve kranyal MR'da özgül olmayan bulgular izlenmiştir. Solunum sıkıntısı olan bu olguların %67'sinde bilinç bozukluğu ve deliriumla birlikte piramidal belirtiler (artmış tendon refleksleri, ayak bileği klonusu, bilateral ekstansör plantar yanıt) bildirilmiştir (3). COVID-19 ile ilişkili bilinç bozukluğu ve delirium, muhtemelen enfeksiyöz toksik (veya 'septik') ensefalopatiye bağlıdır. Bu tablo akut pulmoner enfeksiyon sürecinde serebral ödemin eşlik ettiği geri dönüşümlü bir beyin disfonksiyon sendromudur (70). Akut enfeksiyon sırasında metabolik bozukluklar, sistemik toksemi ve hipoksiye bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir. BOS'ta enflamasyona ait bulgular bulunmaz. Hafif formunda baş ağrısı, disfori veya delirium, daha ağır formunda ise oryantasyon bozukluğu, bilinç kaybı ve komaya kadar değişen klinik bulgular görülen bu tablodan akut viral enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır. SARS-CoV-2'nin de ciddi hipoksi ve viremi yaparak toksik ensefalopatiye neden olduğu öne sürülmektedir (71). Otopsi çalışmalarında COVID-19'lu olgularda saptanan beyin ödemi bu teoriyi desteklemektedir (72). Ek olarak, SARS-CoV-2'nin doğrudan etkilerinin yanı sıra neden olduğu sitokin fırtınası ve koagülopati gibi ciddi sistemik tablolar da ensefalopatiye yol açmaktadır (28,51). Ayrıca hemorajik posterior reversibil ensefalopati sendromu ve mikrohemorajilerin eşlik ettiği diffüz lökoensefalopati olgular bildirilmiştir (73-75). Bu ensefalopatik tablolardan hangilerinin hipoksi, metabolik değişiklikler, sitokinler ve/veya ilaçlara bağlı olduğunu anlamak ve hangi özelliklerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna özgü olduğunu belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PERİFERİK SINİR SİSTEMİ (PSS) TUTULUMUNA BAĞLI ORTAYA ÇIKAN BELİRTİ, BULGU VE HASTALIKLAR

Koku ve Tad Bozuklukları

Koku kaybı (anosmi) ve tad kaybı (aguzi) COVID-19 olgularında sık karşılaşılan nörolojik semptomlardır. Semptomların başladığı ilk 3 günde (%60 olguda ilk gün), ortaya çıkmakta olup özellikle enfeksiyonun daha hafif seyrettiği olgularda bildirilmiştir (76). Hastalık seyri sırasında tek semptom olarak görülebileceğinden bazı araştırmacılar tarafından bu semptomları olan kişilerin taşıyıcı olabileceği öne sürülmekte ve izolasyon önerilmektedir (77). Koku ve tad alma bozuklukları çalışmalarda %5-70 gibi değişken sıklıkta bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda prevalansın düşük olmasının nedeni yaşlı ve solunum sıkıntısının ön planda olduğu ağır seyirli olduğu olgularda gözden kaçabileceği şeklinde yorumlanmaktadır (1,21,76,78). Çok merkezli, prospektif olarak yapılan Avrupa çalışmasında çalışmaya katılan 417 hafif ve orta şiddette, COVID-19 olgusunun %86'sında koku, %82'sinde ise tad alma bozuklukları saptanmıştır (21). Yine çok merkezli, prospektif hafif şiddette COVID-19'lu olguların yer aldığı bir başka çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %70 ve %54 olarak bulunmuş olup gençlerde daha sık olduğu bildirilmiştir (33). Her iki çalışmada da koku ve tad bozukluğunun kadın olgularda erkeklere oranla daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (21,33). Bu oranlar influenza ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek olup anosmi ve/veya aguzinin varlığı COVID-19'u destekleyen güçlü bir klinik kanıt olduğu düşünülmektedir (78). Olguların %63'ünde koku bozukluğu diğer semptomlar düzeldikten sonra da devam etmekte olup anosmili olguların %95'inden fazlasında koku ile ilişkili fonksiyonların hastalığın düzelmesini takip eden ilk 2 hafta içinde geri dönmeye başladığı bildirilmiştir (21). COVID-19'la ilişkili ve genellikle akut başlangıçlı olan bu semptomlara eşlik eden rinore veya nazal obstrüksiyonun çok nadir olduğu dikkati çekmiştir (21,78). Erken dönemde görülen bu semptomlar virüsün nazal epitelde lokal hasara yol açıp olfaktor bulbus tarafından SSS invazyonuna neden olabileceğini desteklemektedir

(79). Bununla birlikte bazı araştırmacılar daha çok olfaktor sinir enflamasyonunun tablodan sorumlu olduğunu öne sürmektedirler (80).

Periferik Sinir Sistemi ve Kas Hastalıkları

Nöromusküler hastalıklar özellikle Guillain-Barré sendromu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu seyrinde ikinci sıklıkta (%28) ortaya çıkan nörolojik tablolardır (37). SARS-CoV-2'nin direkt olarak periferik sinirlerde hasara yol açması konusunda yeterli kanıt yoktur. Periferik sinirlerdeki tutulumun daha çok sitokin fırtınası veya immün mekanizmalar üzerinden indirekt yol ile olduğu öne sürülmektedir. Literatürde akut enflamatuvar demiyelinizan polinöropati, optik nörit, okulomotor sinir felci, poly-neuritis cranialis, Miller-Fischer sendromu ve küçük, myelinli olmayan sinir liflerinin tutulumu ile giden disotonomi olguları bildirilmektedir (37,76,81). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yol açtığı bozulmuş immün yanıt veya paraenfeksiyöz yanıt sorumlu tutulmaktadır. Nöromusküler hastalıklar açısından en sık rastlanılan bulgu iskelet kası hasarıdır. Miyalji, asteni, kas yorgunluğu gibi nonspesifik semptomlar enfeksiyonun erken döneminde olguların yaklaşık üçte biri ile yarısında ortaya çıkmaktadır (76,82). Yüksek kreatin kinaz (CK) düzeyleri olguların %9,2-33'ünde saptanmıştır (28,69,83). Miyopati tablosu daha çok enfeksiyonun daha geç döneminde, ağır formlarında ve uzun süreli yoğun bakımda yatan olgularda bildirilmiştir (1,76). COVID-19'un neden olduğu rabdomyoliz tabloları da literatürde yer almaktadır (76,84,85). Klinik olarak miyalji tanımlayan ve serum kreatin kinaz düzeyi 200 U/L'nin üzerinde olan bu hastalarda bu tablonun virüsün kas üzerine direkt etkisi ile mi ilişkili olduğu tam olarak bilinmemektedir (1). Bir başka olası mekanizma da enfeksiyon ile ilişkili immün yanıt sonucu pro-enflamatuvar sitokinlerin artması ve kas hasarına yol açması olarak açıklanmaktadır. Özellikle COVID-19'un ağır seyrettiği olgularda kas enzimlerinin yanında karaciğer enzimlerinin de artması ve böbrek fonksiyonlarında bozulmanın görülmesi de bu hipotezi desteklemektedir. Yine de kliniğin ağır olduğu bu olgularda kritik hastalık miyopatisi ve nöropatisini veya tedavide kullanılan ajanların olası katkısını dışlamak kolay değildir.

Guillain-Barré Sendromu

COVID-19 seyrinde ya da sonrasında Guillain-Barre sendromu gelişen pek çok olgu sunulmuştur. Tipik Guillain-Barre sendromu olguları ile birlikte kliniğin daha az tipik olduğu olgular ya da Guillain-Barre sendromu varyantları da bildirilmiştir (37,86,87). Olguların ortalama yaşı 63 (23-77 yaş arası) bulunmuş olup nörolojik semptomların solunum veya sistemik bulgulardan ortalama 7 gün (3 ile 24 gün arası) sonra başladığı, bazı olgularda ise iyileşme döneminde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Guillain-Barre sendromu'nun klasik olarak postenfeksiyöz bir tablo olmakla birlikte COVID-19'un ilk bulgusu olarak ta ortaya çıkması paraenfeksiyöz sürecin varlığını desteklemektedir (87-89). Elektrofizyolojik incelemeler bazı olgularda yapılabilmiş olup akut motor ve duysal aksonal varyant (AMSAN), demiyelinizan bulgular ve mikst tip (aksonal ve demiyelinizan) bulgular saptanmıştır (37,88). Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterize Guillain-Barre sendromu'nun varyantı da 2 olguda bildirilmiştir, bir olguda anti-GD1b-IgG pozitif bulunmuştur (81,90). COVID-19 tanısı olguların çoğunda nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2-PZR pozitifliği ile konulmuş olup, yine çoğuna lomber ponksiyon yapılmıştır. Albuminositolojik disosiasyon saptanan olgularla birlikte BOS bulguları normal olan olgular da bildirilmiştir. BOS örneğinden gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile SARS-CoV-2 elde edilememiştir. Az sayıda ki olguda Guillain-Barre sendromu'ndan sorumlu olabilecek diğer patojenler de gösterilmiştir (91,92).

SARS-CoV-2 ile ilişkili Guillain-Barre sendromu'nun mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte etyopatogeneze de hem para-hem de post enfeksiyöz mekanizmalar tartışılmaktadır (88,92). Bir diğer immünolojik açıklama, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yanıt olarak, makrofaj, nötrofil ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonu ile ortaya çıkan sitokin fırtına sendromudur (93,94). Bu sitokin fırtınasının periferik sinir sistemi de dahil olmak üzere geniş doku hasarı oluşturduğu ve COVID-19'un klinik

seyrinin şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (93,95). COVID-19'daki Guillain-Barre sendromu'nu açıklayan bir diğer mekanizma da, enfeksiyöz patojenin yüzey antijenleriyle moleküler taklit gösteren periferik sinirlerin gangliosid bileşenlerine karşı antikor üretimine neden olduğudur (96). COVID-19 ilişkili Guillain-Barre sendromu vakalarının diğer viral enfeksiyonlara sekonder gelişenlerden farklı özellikleri olabileceğini belirten yazılar mevcut olsa bile bu konu ile ilgili detaylı araştırma gerekmektedir.

SONUÇ

COVID-19'a eşlik eden nörolojik tabloların düşünüldüğünden daha sık ve zengin semptomlarla klinisyenin karşısına gelebileceği akılda tutulmalıdır. COVID-19'lu olguların tanı, takip ve tedavisini üstlenen tüm hekimlerin nörolojik bulguların varlığını dikkatlice araştırması ve takip etmesi morbidite ve mortaliteyi de arttıran bu birliktelik açısından önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683-90.
2. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020; 12(3): e7352. doi.org/10.7759/cureus.7352
3. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020; 382(23): 2268-70.
4. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: A case report. *medRxiv* 2020. doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105
5. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Luigi Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 382(26): 2574-6.
6. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, et al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure.* 2020; 78: 109-12.
7. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 55-8.
8. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. COVID-19-associated Acute Disseminated Encephalomyelitis: A case report. *medRxiv* 2020; doi:10.1101/2020.04.16.20068148
9. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020; 296: E119-E120.
10. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020; 323(14): 1406-7.
11. 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.* 2020; 35(5): 1545-9.
12. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395: 565-74.
13. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005; 202(3): 415-24.
14. Ahmed MU, Hanif M, Jamat Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review *Front. Neurol.* 2020; 11: 518. doi:10.3389/fneur.2020.00518
15. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11: 995-8.
16. Armocida D, Palmieri M, Frati A, Santoro A, Pesce A. How SARS-CoV-2 can involve the central nervous system. A systematic analysis of literature of the department of human neurosciences of Sapienza University, Italy. *J Clin Neurosci.* 2020; 79: 231-6.
17. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020; 251(3): 228-48.

18. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020; 92(7): 699-702.
19. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92: 552-5.
20. Desforges M, Le Coupance A, Dubeau P, Bourgoïn A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019; 12(1): 14. doi: 10.3390/v12010014
21. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le BonSD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8): 2251-61.
22. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 35: 744-8.
23. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). medRxiv 2020.02.10.20021832; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>
24. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36(6): 471-5.
25. Abdennour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L. Interaction brain-lungs. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012; 31(6): e101-7.
26. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34: 101623. doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623
27. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020; 9 (4): 941. doi: 10.3390/jcm9040941.
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA J Am Med Assoc.* 2020; 323(11): 1061-9.
29. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 769-77.
30. Li L, Huang T, Wang Y, Wang Z, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 577-83.
31. Zhou Y, Li W, Wang D, Mao L, Jin H, Li Y, et al. Clinical time course of COVID-19, its neurological manifestation and some thoughts on its management. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; 5(2): 177-9.
32. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-20.
33. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 european patients with mild- to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med.* 2020; 288(3): 335-44.
34. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache.* 2020; 10.1111/head.13856. doi:10.1111/head.13856
35. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; 5(3): 279-84.
36. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 19: 9-14.
37. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol.* 2020; 267(11): 3135-53.
38. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767-83.
39. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): e60.

40. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 115-9.
41. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91(8): 846-8.
42. González-Pinto T, Luna-Rodríguez A, Moreno-Estébanez A, Agirre-Beitia G, Rodríguez-Antigüedad A, Ruiz-Lopez M. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2020; 10.1111/ene.14286. doi: 10.1111/ene.14286
43. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
44. Zhai P, Ding Y, Li Y. The impact of COVID-19 on ischemic stroke: a case report. *Diagn Pathol*. 2020; 15(1): 78. doi: 10.1186/s13000-020-00994-0.
45. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91(8): 889-91.
46. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol*. 2020; 267(8): 2185-92.
47. Tang N, Li D, Wang X. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel corona- virus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844-7.
48. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: A new challenge. *Thromb Haemost*. 2020; 120(6): 949-56.
49. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7.
50. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res*. 2020; 7: 1-4.
51. Mehta, P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020; 28: 395(10229): 1033-4.
52. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(8): 2064-5.
53. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID 19 and intra cerebral hemorrhage: causative or coincidental. *New Microbes New Infect*. 2020; 35: 100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669
54. Fasano A, Cavallieri F, Canali E, Valzania F. First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection. *Neurol Sci*. 2020; 41(7): 1651-3.
55. Balloy G, Mahé PJ, Leclair-Visonneau L, Pereon Y, Derkinderen P, Margot A, et al. Non-lesional status epilepticus in a patient with coronavirus disease 2019. *Clin Neurophysiol*. 2020; 131(8): 2059-61.
56. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A, Agnihotri S. De Novo status epilepticus in patients with COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020; 7(7): 1240-4.
57. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D., Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2020; 61(6): e49-e53.
58. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(9): 1629-35.
59. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19(6): 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
60. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 762-8.
61. Huang Y, Jiang D, Huang J. SARS-CoV-2 detected in cerebrospinal fluid by PCR in a case of COVID-19 encephalitis. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 149. doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.012
62. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020; 88: 945-6.
63. Hayashi, M, Sahashi Y, Baba Y, Okura H, Shimohata T. COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020; 415: 116941. doi: 10.1016/j.jns.2020.116941
64. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020; 162(7): 1491-4.

65. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(1): 1-6.
66. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Krämer S, et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *Journal of Neurology.* 2020; 267(8): 2196-7.
67. Chow CCN, Magnussen J, Ip J, Su Y. Acute transverse myelitis in COVID-19 pneumonia. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(8): e236720. doi: 10.1136/bcr-2020-236720
68. Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context* 2020; 9: 2020-5-1. doi : 10.7573/dic.2020-5-1
69. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-13.
70. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 18-22.
71. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak -an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 13; 7(1): 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
72. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8(4): 420-2.
73. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020; 41(7): 1173-6.
74. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, Raz E, Loh JP, Hagiwara M, et al. COVID-19 -associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages. *Radiology.* 2020; 297(1): E223-E227.
75. Sachs JR, Gibbs KW, Swor DE, Sweeney AP, Williams DW, Burdette J, et al. COVID-19-Associated leukoencephalopathy. *Radiology.* 2020; 296(3): E184-E185.
76. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen A, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology.* 2020; 95(8): e1060-e1070.
77. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome. *Rhinology.* 2020; 58(3): 299-301.
78. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gomez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicenter PCR-based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020; 10.1111/ene.14273. doi: 10.1111/ene.14273
79. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID- 19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10(8): 944-50.
80. Villalba NL, Maouche Y, MBA O, Sosa ZC, Chahbazian JB, Syrovatkova A, et al. Anosmia and dysgeusia in the absence of other respiratory diseases: should COVID-19 infection be considered? *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020; 7(4): 001641. doi.org/10.12890/ 2020-001641
81. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, Mendez A, Gordo-Manas R, Benito-Leon J, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020; 95(5): e601-e605.
82. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506.
83. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 475-81.
84. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(7): 1618-20.
85. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus.* 2020; 12: e7561. doi: 10.7759/cureus.7561
86. Reyes-Bueno JA, García-Trujillo L, Urbaneja P, Ciano-Petersen NL, Postigo-Pozo MJ, Martínez-Tomás C, et al. Miller-Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14383. doi: 10.1111/ene.14383

87. Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci.* 2020; 77: 230-2.
88. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020; 19: 383-4.
89. Ottaviani D, Boso F, Tranquillini E, Gapeni I, Pedrotti G, Cozzio S, Guarrera GM, Giometto B. Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurol Sci.* 2020; 41(6): 1351-4.
90. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Harpe J, Greer C, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020; 95(5): 221-3.
91. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Franciotta D, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020; 382(26): 2574-6.
92. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Foschi M, Querzani P, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol.* 2020; 267(7): 1877-9.
93. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368(6490): 473-4.
94. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Walzer T, François B, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti- cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(7): 102567.
95. Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun.* 2020; 9(3):100051.
96. Cappello F. Is COVID-19 a proteiform disease inducing also molecular mimicry phenomena? *Cell Stress Chaperones.* 2020; 25(3): 381-2.