

COVID-19: Nörolojik Semptom ve Bulgular COVID-19: Neurologic Symptom and Signs

Onur Serdar GENÇLER

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı; Medikal Park Ankara Hastanesi, Ankara

ÖZ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde yeni tip korona virüsün neden olduğu bir pnömoni salgını kısa sürede Çin ve sonra birçok ülkede yayıldı. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından virüs, "Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu korona virüs 2" (SARS-CoV-2), sebep olduğu hastalık ise Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı ve 11 Mart 2020'de resmen pandemi ilan edildi. Hastalık genellikle hafif pnömoninin de eşlik edebildiği asemptomatik bir enfeksiyon ile kendini gösterir. Ancak bazen de çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği ağır hipoksik solunum yetersizliğine sebep olabilir. Hastalığın en sık görülen semptomları ateş, öksürük ve yorgunluktur. Artan bilimsel çalışmalar sonucu korona virüs enfeksiyonlarının her zaman solunum yollarına sınırlı kalmadığı ve nörolojik tutulumun da olabileceği gösterilmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda santral ve periferik sinir sistemi ile iskelet kası tutulum bulguları görülebilmektedir. Bu derlemede SARS-CoV-2'nin nörolojik invazyon mekanizmaları ile COVID-19 enfeksiyonu sonucu gözlenebilen nörolojik belirti ve bulgular ile oluşum patogenezerinden bahsedilmektedir.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2, COVID-19, pandemi, nörolojik semptom ve bulgular

ABSTRACT

In December 2019, a pneumonia outbreak, caused by a new type of corona virus spread quickly in China and then many countries in Wuhan, China. In February 2020, the virus was named by the World Health Organization (WHO) as "Severe acute respiratory distress syndrome corona virus 2" (SARS-CoV-2) and the disease as "Corona virus disease 2019" (COVID-19). On March 11, 2020, WHO officially declared that COVID-19 is now a pandemic. The disease is usually manifested by an asymptomatic infection, which may also be accompanied by mild pneumonia. However, sometimes it can cause severe hypoxic respiratory failure accompanied by multiple organ dysfunction. The most common symptoms of the disease are fever, cough and fatigue. As a result of increasing scientific studies, it has been shown that corona virus infections are not always limited to the respiratory tract and neurological involvement may also occur. Central and peripheral nervous system and skeletal muscle involvement findings can be seen in patients infected with SARS-CoV-2. In this review, the neurological invasion mechanisms of SARS-CoV-2 and the neurological signs and symptoms that can be observed as a result of COVID-19 infection and their formation pathogenesis are discussed.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pandemic, neurologic sign and symptoms

Cite this article as: Gençler OS. COVID-19: Nörolojik Semptom ve Bulgular. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:31-35.

Giriş ve Genel Bilgiler

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde yeni tip korona virüsün neden olduğu bir pnömoni salgını başladı.¹ Hastalık kısa süre içinde Çin'de yayıldı ve ardından da birçok ülke yeni korona virüs pnömonisi vakalarının görülmeye başladığını bildirdi.² Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından virüs, "Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Corona Virus (CoV-2)" (Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu korona virüs 2 - SARS-CoV-2), sebep olduğu hastalık ise "koronavirüs hastalığı 2019" (COVID-19) olarak adlandırıldı.^{3,4} Hastalığın dünyada global yayılımına bağlı olarak COVID-19, 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından resmen pandemi ilan edildi.⁵ SARS ile Middle East Respiratory syndrome (MERS) yine koronavirüslerin

neden olduğu hastalıklar olup, SARS-CoV'a bağlı SARS, 2002-2003 arasında salgın yapmıştır. Çive Hong Kong salgından en çok etkilenen ülkeler olmuştur. MERS-CoV'un sebep olduğu MERS'te ise salgın Suudi Arabistan'da başlamıştır.^{6,7}

Hastalık genellikle hafif pnömoninin de eşlik edebildiği asemptomatik bir enfeksiyon ile kendini gösterir. Ancak bazen de çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği ağır hipoksik solunum yetersizliğine sebep olabilir.⁸ SARS-CoV-2 solunum yolu ile konuşma veya öksürme sırasında bir veya iki metreye yayılan küçük damlacıklar yoluyla bulaşır.⁹ Ayrıca insanlar arasında bulaşım kontamine çevresel yüzeylerden de olduğu

bilinmektedir (10). COVID-19'un ortalama kuluçka süresi 5 gündür (3-14 gün arası).¹¹ COVID-19 tanısı nazal sürüntü, trakeal aspirat ya da bronkoalveolar lavaj yolu ile alınan örneklerin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile değerlendirilmesi sonucu koyulur.¹² Hastalığın tanısı ve takibinde bilgisayarlı toraks tomografisi oldukça önemlidir. Tedavide ise birçok ilaç kullanılmakta olup henüz etkin bir tedavi yöntemi bulunmamıştır.¹⁰

COVID-19 hastalığında, %80-90 vakada hastalık hafif seyirli ya da asemptomatiktir.¹³ Hastalığın en sık görülen semptomları ateş, kuru öksürük ve yorgunluktur. Dispne, hemoptizi, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, balgamlı öksürük, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve baş ağrısı da görülebilir. Daha şiddetli seyreden vakalarda ise pnömoni, akut solunum yolu yetersizlik sendromu, akut kardiyak problemler ile çoklu organ yetmezliği görülebilir.^{4,10} Mortalite oranı çalışmalara göre değişkenlik göstermekte olup %2-5 aralığındadır.¹³ Bilimsel çalışmaların artışı ile birlikte koronavirüs enfeksiyonlarının her zaman solunum yollarına sınırlı kalmadığı ve nörolojik tutulumun da olabileceği gösterilmiştir.¹⁴ Respiratuar, kardiyak ve nörolojik komplikasyonlar prognozda kötüleşmeye sebep olabilmektedir.¹⁵ Gözlemsel çalışmalara göre SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda baş ağrısı, bulantı, kusma, miyalji, dizziness, hiposmi ile bilinç değişikliğinin varlığı sinir sistemi tutulumunu gösteriyor olabilir.¹⁶

SARS-CoV-2 ve Nöroinvasyon Patogenezi

Koronavirüsler 125 nanometre çapında, küresel, yüzeğinde çıkıntılı olan zarflı RNA virüsleridir.¹⁷ Genomik özelliklerine göre yeni korona virüs, MERS-CoV ve SARS-CoV gibi beta-korona virüs ailesinin bir üyesidir ve SARS-CoV ile benzer antijenik özelliklere sahiptir. Virüsün insan hücrelerine girişi yolu anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörü aracılığı ile gerçekleşir.^{18,19} Alfa ve beta koronavirüsler insanlarda çoğunlukla respiratuar sistem hastalıklarına, hayvanlarda ise gastroenterite yol açarlar.²⁰ İnsan koronavirüslerinin tamamı hayvan kaynaklıdır ve respiratuar, hepatik, bağırsak ve bazen de nörolojik patolojilerin nedeni olabilirler.²¹ Geniş bir dağılıma sahiptirler ve insanlar ile yarasalar, kediler, kemirgenler, kuşlar, domuzlar ve diğer memeli türlerini domuzları etkileyebilirler.²²

Respiratuar virüslerin santral sinir sistemine (SSS) geçişi hematogen ya da retrograd aksonal yolla olmaktadır.²³ Korona virüslerin ise SSS'ne penetrasyonu tam olarak bilinmemektedir. Ancak olfaktör sinir ile retrograd transport sonucu beyin sapının tutulumu, III, V, IX, X. kranial sinirler veya periferik sinirler aracılığı ile yine retrograd transport, kan dolaşımındaki virüsle enfekte monosit ve makrofajların kan beyin bariyerini (KBB) geçmesi, virüsün KBB'deki mikrovasküler endoteli enfekte etmesi ve ACE-2 reseptörleri aracılığı ile geçmesi ve transsinaptik transmisyon ile periferik sinirler aracılığı ile SSS'ne geçmesi virüsün olası nöroinvasyon yollarıdır.^{24,25} ACE-2 reseptörü, beyinde, solunum siklusunun regülasyonunda yer

alan ventrolateral medulla ve nukleus traktus solitariusta yoğun şekilde eksprese edilmektedir.¹⁶ Bunun yanında inflamasyon sonucu gerçekleşen endotelial hasarlanma ile otoimmüniteye sekonder meydana gelen kardiyak hasarlanma COVID-19 hastalarında aterotrombotik ve kardiyembolik inmelere yol açabilmektedir.¹⁵

SARS-CoV-2'nin Nörolojik Semptom ve Bulguları

COVID-19 vakalarında çeşitli nörolojik semptomlar görülebilmektedir.^{26,27} Vakaların bir kısmı baş ağrısı ve konfüzyon gibi spesifik olmayan nörolojik semptomlar gösterirken, çok daha azında ise serebrovasküler hastalıklar (SVO) gibi daha spesifik nörolojik tablolar görülmektedir.²⁸ Wuhan, Çin'de Mao ve ark. retrospektif gözlemsel çalışmalarında, COVID-19 tanısı alan toplam 214 hastanın %36.4'ünde nörolojik semptomların varlığını tespit etmişlerdir. Nörolojik semptomların, özellikle solunum sistemini şiddetli tutan vakalarda daha yüksek oranda gözlendiğini, vakaların daha yaşlı olduğunu, komorbid durumlara daha yatkın olduklarını ve ateş ile kuru öksürüğün daha nadir olduğunu saptamışlardır. Nörolojik bulguları; SSS (baş ağrısı, dizziness, akut serebrovasküler hastalık, nöbetler, ataksi ve bilinç değişikliği), periferik sinir sistemi (PSS) bulguları (tat, koku ve görme bozukluğu ile nevralsi) ve iskelet kası tutulum bulguları olarak üç gruba ayırmışlardır.²⁶ İtalya'da bir "Neuro-COVID" ünitesindeki retrospektif bir çalışmada COVID-19 pozitif vakaların, üniteye aynı zamanda başvuran COVID-19 negatif nörolojik hastalara göre hastanede kalma sürecinde; mortalite, deliryum ve disabilite oranlarında anlamlı derecede yükseklik bulunmuştur.¹⁴

Santral Sinir Sistemi Bulguları

COVID-19 pozitif 214 vakanın incelendiği retrospektif gözlemsel bir çalışmada, vakaların 53'ünde (%24.8) SSS bulguları saptanmıştır. Dizziness olguların %16.8'inde, baş ağrısı ise %13.1'nde gözlenmiştir. Bu iki bulgu, çalışmadaki en sık gözlenen SSS bulgularıdır. COVID-19'lu vakalardan baş ağrısı olanlara genelde ateş yüksekliğinin eşlik ettiği tanımlanmış olup, başlangıçta hastalık düşünülmemen vakaların ilerleyen dönemde semptom gösterip, RT-PCR testinin pozitif çıktığı belirtilmiştir.²⁶ COVID-19'lu vakalarda bilinç değişikliği ve deliryum virüsün direkt olarak SSS'ni etkilemesi, pulmoner tutulum sonucu gelişen ARDS, oluşan hipoksi, yoğun bakım ünitelerinde hospitalizasyon ve tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri gibi sebeplere bağlı olabilir.²⁹ Wuhan kaynaklı bir çalışmada vakaların %7.5'inde bilinç değişikliklerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir.²⁶

Serebrovasküler hastalıklar (SVO) COVID-19'un acil bir komplikasyonudur. COVID-19'un klinik seyri SVO için de risk faktörü olan yaşlı hastalarda, erkeklerde, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp hastalıkları ve obezite gibi ek hastalığı olanlarda daha şiddetli seyretmektedir.³⁰ Wuhan kökenli

nörolojik semptomların baz alındığı retrospektif gözlemsel bir çalışmada, hastaların %5'inde yeni başlangıçlı serebrovasküler hastalık (SVO) olduğu gözlenmiştir. SVO olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, bu hastaların tümünde serum C-reaktif protein (CRP) ve D-dimer düzeylerinin belirgin derecede yüksek olduğunu saptanmış olup bu vakaların çoğunda ciddi solunum yolu enfeksiyon bulguları tespit etmişlerdir.²⁶ Londra'da düzenlenen bir çalışmada ise RT-PCR pozitif COVID-19'lu altı hastada büyük damar oklüzyonuna sekonder SVO saptanmış ve tümünde D-dimer düzeyleri belirgin yüksek bulunmuştur. Bu vakaların ikisinde eş zamanlı venöz tromboz tespit edilmiştir.³¹ Çin ve ABD'de bildirilen vaka serilerinde COVID-19 seyri sırasında gerçekleşen SVO'larda büyük damar hastalığı saptanmıştır.³² Enfeksiyon sonucu gelişen akut sistemik inflamasyonu sıklıkla prokoagülan durum izler ve bu durumda SVO'ya sebep olan mekanizmalardan biri olabilir.³³ COVID-19 pozitif 3 hastada antifosfolipid antikorlar bildirilmiştir. Bu antikorların varlığı da hem arteriel hem de venöz tromboz riskini artırmaktadır. 3 vakada da çoklu serebral infarktüsler gelişmiş olup birinde ise çoklu ekstremitte iskemisi görülmüştür.³⁴ Ancak yine de sepsisle tetiklenen koagülopati ya da antifosfolipid antikorların, inme ya da trombotik olaylara neden olup olmadığı net değildir.³⁰ Anjiotensin Mas reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyon sağlar ve anti-inflamatuar etkiye sahiptir. ACE-2 – Anjiotensin – Mas aksının aktivasyonu kardiyoprotektif ve nöroprotektif bir etkiye sahiptir.^{35,36} Nöronlarda ve endotelial progenitör hücrelerde ACE-2'nin aşırı ekspresyonu, beyni iskemik inmeden korumaktadır. SARS-CoV-1 ve 2 ACE-2 seviyesini düşürür ve Anjiotensin-II'nin oluşumu ile ACE-1 rakipsiz kalmış olur. Böylece Anjiotensin-II'de akciğer ile kalp ve beyin gibi organlardaki endotel hasarını kötüleştirir ve proinflamatuar etki gösterir. Akciğerdeki ACE-2 seviyesi yaşlanma ile düşer ve aynı ileri yaştaki erkeklerde, aynı yaştaki kadınlara göre bu düşüş daha fazladır. Ayrıca yine yaşlanma ile birlikte ACE-1 - Anjiotensin-II sisteminin aktivasyonu artar. Bu durumda COVID-19 pandemisinde yaşlılarda ve erkeklerde daha yüksek oranda görülen mortalite oranını açıklıyor olabilir.³⁰ COVID-19 ve iskemik inme tedavisinde “doku plazminojen aktivatörü” kullanımı uygun gibi görünmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya tam doz heparin kullanımı yönünden henüz tam bir netlik yoktur. Ancak DMAH'in sepsisle tetiklenen koagülopatide faydalı olabileceği düşünülmektedir.³⁷ İnsan rekombinant ACE-2 üzerinde yapılan çalışmalar da ümit vadedicidir.³⁰

Çoğu korona virüsün nöroinvaziv özellikte olduğu daha önce gösterilmiştir.¹⁴ SARS-CoV-2 nedenli viral ensefalit, infeksiyöz-toksik ensefalopati ve akut SVO oluşabileceği belirtilmiştir.²⁶ SARS-CoV-2'ye bağlı ilk meningoensefalit olgusu yakın zamanda tanımlanmış ve beyin omurilik sıvısında (BOS) virüsün RNA'sı saptanmıştır.³⁸ Korona virüsler ile enfekte hayvan ve insanların ölüm sebebinin kardiyorespiratuar beyin sapı bölgesi disfonksiyonuna bağlı olabileceği görüşü hakimdir.¹⁴ Yakın zamanda orta yaşlı bir kadın vaka, 3 günlük

öksürük, ateş ve bilinç değişikliği semptomları sonrası COVID-19 tanısı almış ve çekilen kranial MR'ı akut nekrotizan hemorajik ensefalit ile uyumlu bulunmuştur.³⁹ Bu hastalıkta talamusların simetrik tutulumu tipik olup beyin sapı ve serebellum da etkilenebilmektedir. Tanısında Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) önemli yeri vardır.⁴⁰

Çin'de yapılan 304 hastalık çok merkezli retrospektif bir çalışmada vakaların hiçbirinde epilepsi öyküsü olmayıp ve takiplerinde de akut semptomatik nöbet gözlenen vaka olmamıştır.⁴¹ Bir vaka serisinde ise sekiz vakada spesifik olmayan EEG değişiklikleri gözlenmiştir. Bir vakada ise EEG'de ensefalopati bulgusu görülmüştür.⁴² 24 yaşındaki genç bir hastada ; ateş, baş ağrısı ve yorgunluk semptomlarına 9 gün sonra jeneralize nöbetler eklenmiş. Beyin omurilik sıvısında (BOS) SARS-Covid PCR'da saptanmış ve kranial MRG'de sağ hipokampus, temporal lob ile sağ lateral ventrikülü içine alan hiperintensite, ventrikülit ve ensefalit tablosu gözlenmiştir.³⁸ Daha önce nöbet öyküsü olmayan bir hastanın ise beş defa nöbet geçirdiği ve hastanın BOS bulguları ile kranial MRG'sinde patolojik bulgu saptanmadığı ve bu durumun virüsün direkt etkisi veya sitokinlerin tetiklediği ensefalite sekonder nöbetler olabileceği üzerinde durulmuştur.⁴³ Bu çalışmaların sonuçlarına istinaden SARS-CoV-2'nin hali hazırda nöbet riskini artırmadığı düşünülebilir. Ancak COVID-19 enfeksiyonuna sekonder nöbet gelişimi konusunda henüz yeterli derecede veri bulunmamaktadır.

Henüz Multipl Skleroz (MS) dahil nöro-inflamatuar hiçbir süreçle virüsün direkt bağlantısı gösterilememiştir. Ancak hastalık modifiye edici ilaç kullandıkları için bu grup hastaların enfeksiyöz hastalıklara daha yatkın olduğu unutulmamalıdır.⁴⁴ SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu tetiklenen aşırı immün reaksiyon ARDS gibi şiddetli pulmoner komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle virüse bağlı immün cevabın azaltılmasına yönelik olarak tedavide kullanılmak üzere çeşitli immünsüpresan ajanlar araştırılmaktadır. Bu bakımdan da MS tedavisinde kullanılan fingolimod ve interferon beta test aşamasındadır. Henüz hastalık modifiye edici tedavi alan MS hastalarında COVID-19'un nasıl seyir gösterdiğine dair yeterli derecede veri olmadığından, bu tedavilerin devamı önerilmektedir.⁴⁵

Ekstrapiramidal sisteme ait Korona virüs bulgusu henüz bildirilmemiştir. Ancak çalışmalarda SARS-CoV-2 proteinleri ile yaşlanma ile ilişkili yollarda yer alan proteinlerin bir etkileşim içinde olabileceği gösterilmiştir. Daha önce yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların anti-viral etkileri olabilir ve COVID-19 tedavisinde zaman içinde yer alabilirler.¹⁴

Periferik Sinir Sistemi ve İskelet Kası Bulguları

Koronovirüslerin akut polinöropati, nöro-inflamatuar ve otoimmün bozukluklara yol açtığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^{14,16} Mao ve ark. çalışmalarında 214 COVID-19

pozitif vakanın %8,9'unda periferik sinir sistemi bulguları (hipoguzi, hiposmi, nevralji) gözlemlenmiştir.²⁶ SARS-CoV-2'ye sekonder Guillain Barre Sendromlu (GBS) vakalar da literatürde bildirilmiştir. İspanya'da iki COVID-19 pozitif vakada Miller Fisher Sendromu ve çoklu kranial sinir tutulumu gözlenmiştir. ABD'de iki vakada oftalmoparezi saptanmıştır.^{14,46-50} COVID-19'a yönelik bir çok aşı çalışması yapılmaktadır. Ancak aşilar ile GBS gibi otoimmün inflamatuvar nöropatilerin gelişebileceği riski de bilinmektedir.⁵¹ Hastalığın tedavisinde kullanılan klorokin ve hidroksiklorokinin önceye ait çalışmalarda miyopati ve nöropatiye neden olabileceği gösterilmiştir.⁵²

Mao ve ark'nın çalışmasında COVID-19 vakalarının %5,1'inde anosmi saptanmıştır ve bu çalışmaya göre tat ve koku bozukluğu en sık gözlenen PSS bulgularıdır.²⁶ İtalyada yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 PCR pozitif olguların %65'inde koku ve tat duyusunda değişiklik gözlenmiş olup bu bulguların kadınlarda daha sık olduğu ve vakaların %11'inde ilk semptom olduğu saptanmıştır.⁵³ 417 vakalık prospektif Avrupa çalışmasında ise vakaların %85,6'sında olfaktör, %88'inde ise gustatuar fonksiyon bozukluğu bulunmuştur.⁵⁴ Altta yatan patogenezin muhtemel sebebi ise olfaktör bulbus başta olmak üzere sinir sisteminin virüs tarafından nöroinvasyonudur.¹⁴

COVID-19 hastalarında miyopati gelişimi ile ilgili yeterli çalışma yoktur.²⁷ İskelet kası tutulum semptomları kas yorgunluğu ve ekstremitte ağrıları olarak bildirilmiştir. Wuhan kohortunda şiddetli COVID-19 vakalarının %10,7'sinde kreatin kinaz (CK) seviyesinde yükselme ile birlikte kas ağrıları gözlenmiştir.²⁶ COVID-19'lu 138 vakalık bir gözlemsel çalışmada ise miyalji %34,8 oranında bulunmuştur.¹⁶ Virüsün primer semptomlarından biri respiratuar bulgular olduğu için özellikle solunum kaslarının tutulumuna neden olabilen Amiotrofik lateral skleroz (ALS) ve çeşitli miyopatiler gibi nöromusküler hastalıklarda semptom ve bulgularda kötüleşme olabilir. Metabolik miyopatilerde rabdomiyoliz meydana gelebilir. Miyasthenia Gravis gibi otoimmün bazı nörolojik hastalıkların virüsün neden olduğu enfeksiyon ile meydana gelebileceği de düşünülmektedir.⁵⁵

Sonuç

COVID-19 hastalığında solunum sistemi bulguları dışında, diğer sistem bulguları da gözlenebilmektedir. Hastalığın başında ve seyrinde çeşitli santral ve periferik sinir sistemi ile iskelet kası semptom ve bulguları da görülebilmektedir. Özellikle şiddetli seyir gösteren vakalarda nörolojik bulguların, hafif seyirli vakalara göre daha ön planda olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca SARS-CoV-2'nin çeşitli mekanizmalarla sebep olabileceği inme gibi vasküler patolojilerin mortalite ve disabilitede artışa sebebiyet verebileceği düşünülerek, hastalığın seyrinde akut gelişebilecek nörolojik semptomlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020; 21: 74. Published online 2020 Mar 26. doi: 10.1186/s12931-020-01338-8
- 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. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Rothan HA, Byrreddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
- Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology.* Published online April 28, 2020. Doi: 10.1212/WNL.00000000000009673
- Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmission. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:191-198. doi: 10.3201/eid2602.190697
- Swerdlow DL, Finelli L. Preparation for Possible Sustained Transmission of 2019 Novel Coronavirus: Lessons From Previous Epidemics. *JAMA.* 2020;323:1129-1130. doi: 10.1001/jama.2020.1960
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al, Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 5(4): 536-544.
- Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* Published online 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973
- Pascarella G, Strumia A, Piliiego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020. doi: 10.1111/joim.13091
- Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)* 2020; 20: 124-127. doi: 10.7861/clinmed.2019-coron.
- Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* 2020;323(15):1502-1503. doi: 10.1001/jama.2020.2783
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020:1239-1242
- Vonck K, Garrez I, De Herdt V, Hemelsoet D, Laureys G, Raedt R, et al. Neurological Manifestations and Neuro-Invasive Mechanisms of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2. *Eur J Neurol.* 2020 May 16. doi: 10.1111/ene.14329
- Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists *Stroke & Vascular Neurology* 2020. doi: 10.1136/svn-2020-000382
- Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological Manifestations of COVID-19 and Other Coronavirus Infections: A Systematic Review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 May 15;194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 303:382-389-1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Benny R, Khadilkar SV. COVID 19: Neuromuscular manifestations. *Ann Indian Acad Neurol* 2020;23, Suppl S1:40-42. doi: 10.4103/aian.AIAN_309_20
- Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens.* 2020;9:231. doi: 10.3390/pathogens9030231
- Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol* 2017;25:35-48. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.001
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9

23. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019 Dec 20;12:14. doi: 10.3390/v12010014
24. Sephehrinezhad A, Shahbazi A, Negah SS. COVID-19 virus may have neuroinvasive potential and cause neurological complications: a perspective review. *J Neurovirol*. 2020 May 16 :1-6. doi: 10.1007/s13365-020-00851-2.
25. To KF, Tong JH, Chan PK, Au FW, Chim SS, Chan KC, et al. Tissue and cellular tropism of the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome: an in-situ hybridization study of fatal cases. *J Pathol* 2004;202:157-163. doi: 10.1002/path.1510
26. 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 Apr: e201127. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
27. 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* 2020;323:1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
28. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020 April;413:116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
29. 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;S0889-1591(20)30357-3. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
30. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11:322-325. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9
31. Beyrouiti 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. doi:10.1136/jnnp-2020-323586
32. 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. doi: 10.1056/NEJMc2009787
33. Grau AJ, Urbanek C, Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(12):681-94.
34. 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:e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
35. Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300:804-817. doi.org/10.1152/ajpregu.00222.2010
36. Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett Jr JC, Llorens-Cortes C, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev*. 2019;71:539-570. doi.org/10.1124/pr.118.017129
37. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020;14:181:905-913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
38. 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. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
39. 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; https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187
40. Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, Wang HS, Toh CH, Ng SH. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1919-1923.
41. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N et al. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Multicenter Study *Epilepsia* 2020; doi: 10.1111/epi.16524
42. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2008597
43. Karimi N, Razavi AS, Rouhani S. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2020;22:e102828
44. Willis MD, Robertson NP. Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2 *J Neurol* 2020;267:1567-1569. doi: 10.1007/s00415-020-09822-3
45. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 Pandemic and the Use of MS Disease-Modifying Therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;39:102073. doi: 10.1016/j.msard.2020.102073
46. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barre syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e741. doi: 10.1212/NXI.0000000000000741
47. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barre syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2020. 15. doi: 10.1016/j.neurol.2020.05.003
48. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, et al. Guillain-Barre Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases* 2020:e00771. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00771
49. 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;19:383-384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5
50. Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Manas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020. doi: 10.1212/WNL.00000000000009619
51. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing COVID-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med* 2020;21:382:1969-1973. doi: 10.1056/NEJMp2005630
52. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, Mitsumoto H, Hanson M, Shirey E, et al. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *1987;82:447-455. doi: 10.1016/0002-9343(87)90444-x*
53. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *Jama* 2020 ; doi:10.1001/jama.2020.6771
54. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, 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; doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
55. International MG/COVID-19 Working Group, Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Gupta J, Hehir M, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020;412:116803. doi: 10.1016/j.jns.2020.116803