

COVID-19 ve NÖROLOJİK HASTALIKLAR

COVID-19 AND NEUROLOGICAL DISORDERS

Duygu AYDEMİR¹, Özge TÜRK¹, Burak CEYLAN¹, Neslişah YILDIRIM¹, Ekin Öykü BAYLAM¹, İsra Nur KOÇKAR¹, Şerife Gizem SARIOĞLU¹, Süleyman KUTLUHAN¹, Serpil DEMİRCİ¹, Vedat Ali YÜREKLİ¹, Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU¹, Melike DOĞAN ÜNLÜ¹, Nihat ŞENGEZE¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı

Cite this article as: Aydemir D, Türk Ö, Ceylan B, Yıldırım N, Baylam EÖ, Koçkar İN, Sarioğlu ŞG, Kutluhan S, Demirci S, Yürekli VA, Koyuncuoğlu HR, Doğan Ünlü M, Şengeze N. Covid-19 and Neurological Disorders. Med J SDU 2021; (özel sayı-1):235-240.

Öz

Covid-19 pandemisinde yapılan araştırmalarda nörolojik belirti ve bulguların hastaların yaklaşık % 36'sında görüldüğü saptanmıştır. Hastalar Covid-19 enfeksiyonunun klasik ateş, öksürük veya solunum sıkıntısı gibi belirtilerinin yanısıra; koku ve/veya tat alma duyusu kaybı, kas ağrısı, inme, baş ağrısı, bilinç bozukluğu, baş dönmesi, epileptik nöbet gibi farklı nörolojik belirtilerle de hastaneye başvuruabilmektedir. Bu nörolojik belirti ve bulguların bilinmesi ve bu konudaki farkındalığın artması gerekmektedir. Bu durum, enfeksiyonun hem yayılmasını önlemede, hem tedavi edilmesinde ve hatta daha geç dönemde ortaya çıkabilecek ek sorunları önlemede oldukça katkı sağlayacaktır. Bu yazı Covid-19 hastalığının şu ana kadar saptanmış olan nörolojik belirtileri ve komplikasyonlarının literatür eşliğinde değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır. Bu enfeksiyonla ilgili araştırmalar ve deneyimler arttıkça nörolojik tutulumun sanılandan daha fazla olabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Nörolojik belirtiler, Baş ağrısı, Koku kaybı, tat alma kaybı, epileptik nöbet

Abstract

It has been determined that neurological signs and symptoms are seen in approximately 36% of patients in studies conducted during the Covid-19 pandemic. In addition to the classical symptoms of Covid-19 infection such as fever, cough, and respiratory distress; they can also be admitted to the hospital with different neurological symptoms such as loss of sense of smell or taste, muscle pain, stroke, headache, unconsciousness, dizziness, and seizures. It is needed both to know neurological signs and symptoms and to increase awareness of between Covid-19 and them. Thus, it will contribute greatly to preventing and treating the spread of the infection. We have been reviewed literature for the neurological symptoms and complications of Covid-19.

Keywords: Covid-19, Neurological symptoms, Headache, sense of Smell, sense of Taste, Seizure

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: duygu.gokoglu.93@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 19.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.04.2021

ORCID IDs of the authors: D.A. 0000-0001-7623-8275; Ö.T. 0000-0002-8115-6394;

B.C. 0000-0003-3501-9855; N.Y. 0000-0002-8692-4284; E.Ö.B. 0000-0003-3880-3522;

İ.N.K. 0000-0002-4057-1196; Ş.G.S. 0000-0002-1528-0215; S.K. 0000-0001-9749-2467;

S.D. 0000-0003-1561-1296; V.A.Y. 0000-0002-2042-4463; H.R.K. 0000-0003-4225-102X;

M.D.Ü. 0000-0002-4424-044X; N.Ş. 0000-0002-2821-3708

Giriş

Covid-19 pandemisinde yapılan araştırmalarda nörolojik belirti ve bulguların hastaların yaklaşık % 36'sında görüldüğü saptanmıştır (1). Hastalar Covid-19 enfeksiyonunun klasik ateş, öksürük veya solunum sıkıntısı gibi belirtilerinin yanı sıra; koku veya tat alma duyusu kaybı, kas ağrısı, inme, baş ağrısı, bilinç bozukluğu, baş dönmesi, nöbet gibi farklı nörolojik belirtilerle de hastaneye başvurulabilmektedir. Bu nörolojik belirti ve bulguların bilinmesi ve bu konudaki farkındalığın artması gerekmektedir. Bu durum, enfeksiyonun yayılmasını önleme ve tedavi edilmesi konusunda oldukça katkı sağlayacaktır.

Bu derleme covid-19 hastalığının şu ana kadar saptanmış olan nörolojik belirtileri ve komplikasyonlarının literatür eşliğinde değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır. Enfeksiyonla ilgili araştırmalar arttıkça nörolojik tutulumun sanılandan daha fazla olabileceği öngörülmektedir.

Serebrovasküler Hastalıklar

Covid-19 enfeksiyonunun en ciddi nörolojik belirtilerinden birisi inmedir. Covid-19 enfeksiyonuna yol açan virüs, damar yapısını etkileyerek ve koagülasyonu artırarak inmeye neden olabilmektedir. Endotel hücrelerinde hasar oluşmasıyla enflamatuvar ve trombotik yollar aktive olmakta ve koagülopati gelişmektedir. Covid-19 enfeksiyonuna bağlı inme sıklığı genel olarak %5-6 oranında bildirilmektedir. Serebrovasküler semptomlar, solunum şikayetlerinden sonra 0-33 gün aralığında (ortalama 10 günde) başlamaktadır.(2) Retrospektif bir vaka serisinde 221 Covid-19 hastasının 13'ünde (% 6) serebrovasküler belirtiler bildirilmiştir. Bu 13 hastanın 11 (% 5)'inde iskemik inme, birinde intraserebral hemoraji (<%1) ve diğer birinde ise (<% 1) serebral venöz sinüs tromboz görülmüştür.(3)

Baş Ağrısı

Baş ağrısı, enfeksiyonun hem yayılmasını önleme hem de tedavi edilmesinde oldukça katkı sağlayacaktır. Baş ağrısı genellikle hafif şiddette olup, bilateral frontal ve oksipital lokalizasyonludur. (4) Ülkemizde yapılan bir çalışmada; Covid-19 enfeksiyonu saptanan ve baş ağrısı olan hastalarda IL-6 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (5) Aynı çalışmada baş ağrısının yanı sıra bu hastalarda trigeminal nevralji ve glossofaringeal nevralji ise daha az sıklıkta saptanmıştır. Covid-19 enfeksiyonunda ortaya çıkan baş ağrısında rol oynayan mekanizmalardan biri de D-dimer ve kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) gibi enflamatuvar belirteçlerdeki artış olabilir. (6)

Demiyelinizan Hastalıklar

Deneyisel çalışmalar koronavirüs gibi viral enfeksiyonlar ile demiyelinizan hastalıkların gelişimi arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu göstermektedir. (7)

Koronavirüsün murin tipinin birden fazla modeli, oligodendrositlerin veya astrositlerin kalıcı enfeksiyonu yoluyla ya da moleküler taklit etmeye katkıda bulunan miyelin bazik proteinine karşı otoimmün stimülasyon yoluyla kemirgenlerde demiyelinizan hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. (8)

Bazı alfa ve beta koronavirüsleri demiyelinizan hastalıklarla ilişkilendiren bulgulara rağmen, Covid-19 ve multiple skleroz (MS) arasında doğrudan bir bağlantı gösterilmemiştir ancak doğrudan olmayan bir ilişki beklenebilir.

Farelere Covid-19 aşısının yapıldığı çok sayıda deneyisel çalışma, enfeksiyonun akut fazında farelerin omuriliklerinde miyelin kaybını ve enfeksiyondan 2-3 hafta sonra miyelin yıkımını göstermiştir. (9)

Birçok viral hastalık, santral veya periferik sinir sistemini etkileyen bir otoimmün yanıtı tetikleyebilir. Bu viral enfeksiyon sonrası hem akut diseminat ensefalomiyelit (ADEM) hem de akut inflamatuvar demiyelinizan periferik nöropati (AIDP) gelişebilir. ADEM'li hastaların %75 kadarında öncesinde viral enfeksiyon veya aşılama bildirilmektedir. ADEM'in insan koronavirüs enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonu olduğu literatürde gösterilmektedir. Covid-19 ile ilişkili olarak tanımlanmış klasik bir ADEM olgusu yoktur; sadece 66 yaşındaki Covid-19 enfeksiyonu olan hastada akut torakal düzeyde transvers miyelit gösterilmiştir. Viral invazyona sekonder akut miyelit olasılığı anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörünün omurilikten ekspresyonunu düşündürmektedir. (10)

Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Covid-19 merkezi sinir sistemi (MSS)'ne hematojen yol veya retrograd sinaptik iletim yoluyla girebilir. Hematojen yol nöronları destekleyen endotel hücrelerinde bol miktarda bulunan ve Covid-19 için reseptör işlevi gören ACE-2 proteini ve hiperinflamasyon ile geçirgenliği artan kan beyin bariyeri aracılığı ile olur. (11,12) Covid-19 ile ilişkili ensefalit, meningoensefalit, akut nekrotizan hemorajik ensefalopati, ensefalopati ve fokal demiyelinizan bulgularla prezente olan MSS enfeksiyonu olguları raporlanmıştır. Direkt virüsün MSS'de gösterilemediği ancak beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda protein artışı ve hücre tespiti gibi inflamasyon bulgularının görüldüğü vakaların olması virüsün direkt etkisi dışında neden olduğu immün aracılı mekanizmalar ile de ensefalit kliniğine neden olabile-

ceğini düşündürmektedir. (13,14) Covid-19 ilişkili ilk ensefalit vakalarından biri Japonya'dan bildirilmiştir. Hastanın nazofaringeal sürüntü örneğinde Covid-19 RNA tespit edilememiş ancak BOS örneğinde tespit edilmiştir. (15) Covid-19'un klinik bir belirtisi olarak ensefalit, o zamandan beri birçok defa rapor edilmiştir. (16-18)

Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barre Sendromu (GBS), akut flask paralizinin en yaygın nedenidir. (19) Potansiyel tetikleyici patojenler arasında virüsler (Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-barr virüs (EBV), influenza virüs, hepatit E virüsü, Zikavirüs vb.) ve bakteriler (C.Jejuni, M.Pneumoniae vb.) bulunur. Bununla birlikte diğer etkenlerle (aşılar, ameliyat, reverse transtriptaz inhibitörleri, malignite vb.) ilişki de bildirilmiştir (19,23). MERS-CoV ile potansiyel nedensel ilişki zaten öncesinde tahmin edildiğinden, Covid-19 ve GBS arasındaki ilişki şüphesiz daha fazla ilgiyi hak etmektedir. (24,25)

Literatürdeki en geniş olgu serisinde hastaların, Covid-19 semptom başlangıcından 5-10 gün sonra GBS geliştirdiği bildirilmiştir. Olgu serilerine göre, klinik başlangıç genel olarak arefleksi ile birlikte bilateral çoklu ekstremitte tutulumu olan flask paralizi şeklinde izlenmiştir. Üç hastada solunum yetmezliği ve ikisinde fasiyal paralizi gelişmiştir. Olguların hepsinde BOS'ta hücre görülmemiş olup üç vakada albüminositolojik disosiasyon ile uyumlu yüksek protein düzeyleri saptanmıştır. Elektrofizyolojik çalışmalarda olguların ikisinde demiyelinizasyon ve üçünde aksonal nöropati izlenirken, olguların hiçbirinde BOS'ta RT-PCR ile Covid-19 enfeksiyonu saptanmamıştır. Tüm hastalar intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve bir kez plazmaferez tedavisi almış ve sadece iki vakada iyileşme kaydedildiği rapor edilmiştir. (26) Başka bir olgu sunumu ise MERS-CoV enfeksiyonuna atfedilen GBS'li dört hastadan oluşmaktadır. Bunlardan birine Bickerstaff beyinsapı ensefaliti teşhisi, şiddetli bir MERS-CoV enfeksiyonundan sonra BOS'ta antigangliosid antikörleri, albüminositolojik disosiasyon ile ortaya konulmuştu. Bu hastalardan diğer ikisine ribavirin ve lopinavir/ritonavir ile tedavi bağlamında; akut duyuşal nöropati tanısı konulmuştu. Dördüncü hastadaki bulguların ise kritik hastalık nöropatisine atfedildiği bildirilmiştir. (25) Yine diğer bir çalışmada ise Covid-19 enfeksiyonu sonrası 12 adet GBS vakası rapor edilmiştir. Olguların bazılarında mekanik ventilasyon ihtiyaç duyulduğu rapor edilmiştir. Viral hastalığın başlangıcı ile GBS semptomlarının gelişimi arasındaki aralık yaklaşık olarak 10 gün olarak saptanmıştır. Çoğu hasta parestezi ve progresif-flask kuadriparezi ile başvurmuş ve BOS çalışmasında albüminositolojik disosiasyon saptanmıştır. AIDP alt tipi en sık gözlenmiş ve tüm olgularda

IVIG tercih edilen tedavi olmuştur. (26-30) Covid-19 enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülen alt ekstremitte ağrısı, yürüme güçlüğü, periferik fasiyal paralizi ve bulber palsi ile başvuran 5 yaşında pediatrik olgu da bildirilen olgular arasındadır. (31)

Hareket Bozuklukları

Covid-19 ile hareket bozuklukları arasındaki ilişki ile ilgili net bir kanıt olmamasına rağmen; aktif enfeksiyonun anormal hareketlerin ortaya çıkması üzerindeki etkisi kesinlikle küçümsenmemelidir. Yapılan prospektif bir araştırmada, vasküler olayların (%22,3) ve enfeksiyonların (%20,4) sekonder hareket bozukluklarının en yaygın nedenleri olduğu rapor edilmiştir. Japon ensefalitinin, enfeksiyonlara bağlı hareket bozukluklarının önde gelen nedeni olduğu bildirilmekle beraber; HIV, influenza-A, herpes simpleks virüs, Treponema pallidum ve Streptococcus gibi çok çeşitli bulaşıcı ajanlar da hareket bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. (32)

Vasküler kökenli hareket bozukluklarında, Covid-19 sonrası hareket bozuklukları arasında görülebilir. (33) Son zamanlarda, generalize miyoklonus ile başvuran Covid-19 ile enfekte 3 hasta literatürde bildirilmiştir. Çoğunlukla yüz, trapezius, sternokleidomastoid ve üst ekstremitte kaslarını tutan hem pozitif hem de negatif karakterde miyoklonik atımlar olduğu; hareketlerin spontan meydana geldiği ve istemli hareket, dokunmayla ve sesli uyaranla kötüleştiği, nörogörüntülemenin tüm hastalarda normal olduğu; immünoterapiyi takiben klinik iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (34). Benzer şekilde generalize miyoklonus, istirahat ve postüral tremor, rijidite ve bradikinezi gibi parkinsonian semptomlar ile karakterize akut hipokinetik-rijit sendrom ile başvuran, tedavisiz şekilde spontan iyileşen bir olgu bildirimini de mevcuttur. (35) Diğer bir vaka bildiriminde de Covid-19 enfeksiyonundan sonra Parkinson hastalığı tanısı alan bir hasta bildirilmiştir. Bu bildirimde göre muayenede vakada hipomimi, hipofonik konuşma, bradikinezi ve dişli çark rijiditesi saptandığı belirtilmiştir. Hastanede yattığı süre içinde her iki bacakta tremor ve pollaküri şikayetleri görülmüştür. 18F-florodopa PET taramasında, her iki putamende ve daha az oranda kaudat nükleusta 18F-FDOPA tutulumunun azaldığı bu olgularda bildirilmiştir. (36)

Epilepsi

Koronavirüsler öncelikle insan solunum sistemini hedef alırlar ancak nörolojik belirtilere de neden olmaktadır. Koronavirüslerin nörotropik ve nöroinvasif özellikleri saptanmıştır. (37)

Koronavirüs hastalığı 19 (Covid-19) ile epilepsi ve akut semptomatik epileptik nöbet ilişkisi aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir:

a) Koronavirüs enfeksiyonu olan hastalarda hipoksi, çoklu organ yetmezliği, metabolik ve elektrolit bozuklukları gözlenebilir. Bu durum çoklu ilaç kullanımı ve terapötik müdahaleler gerektirebilir. Bu nedenle, Covid-19'lu hastalarda klinik veya subklinik akut semptomatik nöbetler ve status epileptikus görülebilir. Şiddetli Covid-19 olan hastalarda mental durum değişiklikleri de bildirilmiştir. (38) Kritik bir tıbbi durumu ve mental durum değişikliği olan bir hastayı değerlendirirken, nonkonvülfiz status epileptikus(NKSE)'un klinik tablonun bir parçası olabileceği düşünülmelidir. NKSE tanısı sıklıkla göz ardı edilebilir, çünkü kritik tıbbi durumdaki hastalar başka ciddi problemlere de sahiptir. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) enfeksiyonlu 70 hastayı kapsayan bir çalışmada, olguların %26'sında mental durum değişikliği ve %9'unda epileptik nöbet bildirilmiştir.(39) Koronavirüs enfeksiyonunda ensefalopati geliştiğinde elektroensefalografi(EEG)'de bilateral yavaşlama ve farklı serebral alanlarda keskin dalgalar görülebileceği rapor edilmiştir. (40)

b) Epilepsi hastalığı olan kişilerin koronavirüs tarafından enfekte olma olasılığı daha yüksek değildir. Epilepsi nedeniyle şiddetli covid-19 belirtileri göstermeleri de beklenmez. Bununla birlikte, epilepside covid-19 tedavisi diğer bireylere göre daha sıkıntılı olabilir. İlaç-ilaç etkileşimleri önemli zorluklar oluşturabilir ve şiddetli Covid-19 hastalarında meydana gelebilecek kardiyak, hepatik veya renal problemler, antiepileptik ilaçlara (AEİ) uyumda zorluk çıkarabilir. (41) Covid-19'un tedavisi için halihazırda kullanılmakta olan tedavilerin çoğu, önemli kardiyak yan etkilere sahiptir. Benzer şekilde, birçok AEİ'nin ritim bozukluğu başta olmak üzere önemli kardiyak yan etkileri vardır.

c) Covid-19'a maruz kalma öyküsü, Covid-19'un nöbetle ilgili sorunlar üzerindeki olumsuz etkisi hakkında endişe, AEİ tedavisinin uygun olmayan şekilde değiştirilmesi ve yetersiz AEİ alması; kontrolsüz ve sık epileptik nöbetlere neden olabilir. (42) Pandemi döneminde, özellikle video konsültasyonları başta olmak üzere teletıp yöntemi teşvik edilmelidir. Çalışmalarda teletıpın zor koşullarda epilepsili hastalar için faydalı olduğu gösterilmiştir. (43)

d) Covid-19 enfeksiyonu ile birlikte ortaya çıkan epilepsiyle ilişkili beklenmeyen ani ölüm (SUDEP) oluşumuna ilişkin veri yoktur. Covid-19 ile enfekte olmuş ve enfekte olmamış epilepsi hastalarında stres artışı olduğundan dolayı yoldan ilişki kurulmuştur. Stres SUDEP için bilinen önemli bir risk faktörüdür. (42)

Kliniğimizde epileptik nöbetler ile takipli on tane hasta Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olup takiplerinde

normal popülasyondan farklı bir etki gözlenmemiştir. Olgulardan bir tanesi sinüs ven trombozuna sekonder epileptik nöbetleri olan, bir diğeri geçirilmiş ensefalite sekonder epileptik nöbetleri olan, diğerleri ise epilepsi hastalarından oluşmaktadır.

Kraniyal Nöropatiler

Yeni koronavirüs Covid-19 enfeksiyonunun erken nörolojik belirtileri arasında kraniyal sinir tutulumları da bulunmaktadır. Kranial nöropatilerin, sinir sisteminin doğrudan viral infiltrasyonuna bağlı olarak mı yoksa bir otoimmün yanıt olarak mı ortaya çıktığı net değildir. Büyük ölçekli klinik bir çalışmada, covid-19'lu 214 hastanın % 36.4'ünde serebrovasküler olaylar, kraniyal sinir tutulumları (hiposmi, hipoguzi, görme bozukluğu) ve kas hasarı (miyalji, yüksek kreatin kinaz) dahil olmak üzere nörolojik bulgular saptanmıştır. (1)

Kraniyal nöropatilerden anosmi ve dis veya aguzi en sık bildirilen semptomlardır. (44) Kohort çalışmalarında hastanede yatan Covid-19 hastalarının yaklaşık % 58'inde anosmi kaydedilmiştir.(1,45,46) Koku ve tat alma bozuklukları, Covid-19 hastalığının erken döneminde ortaya çıkar ve diğer semptomların düzelmesinden sonra da devam etme eğilimindedirler. Olguların % 70'inde hastalığın düzelmesini takip eden ilk sekiz gün içinde bulgular gerilemektedir.(47) Ayrıca; literatürde multipl kraniyal nöropati gelişen olgular da tanımlanmıştır. (48)

Kraniyal sinir tutulumu Covid-19 nörovirölansını yansıtabilir. Çünkü anosmi enfekte hastaların % 50'sini etkiler. (44) İlginç bir şekilde, kraniyal sinir, kök ve meningeal tutulumunu gösteren manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri, nöroinvazyonu veya alternatif olarak ödemli nöroinflamasyonu yansıtabilir. (1)

Covid-19'dan sonra görme bozuklukları, üç çalışmada toplam 12 hastada bildirilmiştir. Selvaraj ve arkadaşları sağ gözde ani başlayan, ağrısız, monoküler görme bulanıklığı ile gelen Covid-19'lu orta yaşlı bir kadın hasta bildirdiler. Olgunun göz muayanesi ile beyin ve orbita MRG'leri normal olduğundan posterior iskemik optik nöropati olarak rapor edilmiştir. Tromboembolik olaylar, Covid-19 ile ilişkili sistemik inflamasyon ve hematojen yol ile invazyon veya cribriform plate veya konjonktiva yoluyla doğrudan invazyon altta yatan potansiyel mekanizmalar olarak düşünülmüştür. (49)

Nörolojik tutulumu olan Covid-19'lu hastalarda yapılan ülkemizdeki bir çalışmada; hastaların % 12,6'sında uyku bozukluğu saptanmıştır. Bu hastalarda uyku

bozukluğunun nedeni olarak %70'inde baş ağrısı, trigeminal nevralji ve glossofaringeal nevralji gibi semptomlardan en az birinin bulunduğu bildirilmiştir. (5)

Bu derlemede Covid-19 hastalığının birinci yılını geride bıraktığımız dönemde, şu ana kadar saptanan nörolojik belirti ve bulgular, bununla birlikte Covid-19 sonrası gelişen nörolojik komplikasyonlar özetlenmiştir.

Kaynaklar

- 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;1;77(6):683-690.
- 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: e60.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783.
- Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020;26(2):143-148.
- Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;25:1-5.
- Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache.* 2020;60(8):1806-1811.
- Duffy L, O'Reilly SC. Toll-like receptors in the pathogenesis of autoimmune diseases: recent and emerging translational developments. *Immunotargets Ter* 2016;5:69-80
- J.J Houtman, H.C.Hinze, J.O.Fleming, Demyelination induced by murine coronavirus JHM infection of congenitally immunodeficient mice, P.J Talbot, G.A.Levy(Eds.), Corona and related Viruses: Current Concepts in Molecular Biology and Pathogenesis, Springer US, Boston, MA 1995;159-163
- G.F.Wu, S.Perman. Macrophage infiltration, but not apoptosis is correlated with immune-mediated demyelination following murine infection with a neurotropic coronavirus, *J.Virol.*, 73(10) (1999), pp.8771-8780
- Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. [Epub ahead of print], doi:10.1101/2020.03.16.20035105
- 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;9(6):102537.
- 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; 28;71(15):762-768.
- 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;1-19.
- Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol* 2020;88:1-11.
- 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.
- Huang YH, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 detected in cerebrospinal fluid by PCR in a case of COVID-19 encephalitis. *Brain Behav Immun.*2020; 87:149.
- McAbee GN, Brosnol Y, Pavlakis S, Agha R, Gaffoor M. Encephalitis associated with COVID-19 infection in an 11-year-old child. *Pediatr Neurol.* 2020;109:94.
- Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun.* 2020;87:33.
- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Doorn van PA, Bateman K, Ferreira MLB, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-83.
- Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;13; 388(10045):717-27.
- Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;11;4(1):31.
- Wakerley BR, Yuki N. Polyneuritis cranialis-subtype of Guillain-Barré syndrome? *Nat Rev Neurol* 2015; 11(11):664.
- Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain Barré syndrome subtypes: Where do we stand? *Clin Neurophysiol.* 2018;129(12):2586-93.
- Kim JE, Heo JH, Park SS, Park TH, Ahn JY, Kim MK, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J. Clin. Neurol.* 2017;13(3):227-33.
- Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020;267(8):2179-84.
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzoni MG, et al. Guillain-Barre Syndrome associated with SARS CoV-2. *N Engl J Med* 2020;25;382(26):2574-6
- Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J. Clin. Neurosci.* 2020;76:233-5.
- 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(5): 383-4.
- Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Abu-Rumeileh S, Piscaglia MG, et al. Guillain-Barre syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J. Neurol.* 2020;267(7):1877-9.
- 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 (4):e741.
- Sharma K, Tengsupakul S, Sanchez O, Phaltas R, Maertens P. Guillain-Barre syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019;21;7:2050313x19838750.
- Netravathi M, Pal PK, Devi BI. A clinical profile of 103 patients with secondary movement disorders: Correlation of etiology with phenomenology. *Eur. J. Neurol.* 2012;19(2):226-33.
- Alarcon F, Zijlmans JCM, Duenas G, Cevallos N. Post-stroke movement disorders: Report of 56 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004;75(11):1568-74.
- Rabano-Suarez P, Bermejo-Guerrero L, Mendez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sanchez-Tejerina D, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(6):767-72.
- Mendez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gomez-Grande A, Ruiz-Ortiz M, Blanco-Palmero VA, Azcarate-Diaz FJ, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS CoV-2 infection. *Neurology.* 2020;13;95(15):2109-18.
- Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, Janah A, Ioshpa M, Bar-Shalom R, et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):804-5.
- Costello F, Dalakas MC. Cranial neuropathies and COVID-19 neurotropism and autoimmunity. *Neurology.* 2020;195-6
- 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;15: 507-13.
- Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-cent-

- ter experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014;29: 301-6
40. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020;21:7352.
41. Asadi-Pooya AA, Attar A, Moghadami M, Karimzadeh I. Management of COVID-19 in people with epilepsy: drug considerations. *Neurol Sci* 2020;8:2005-11
42. Huang S, Wu C, Jia Y, Li G, Zhu Z, Lu K, et al. COVID-19 outbreak: The impact of stress on seizures in patients with epilepsy. *Epilepsia*.2020;9: 1884-93.
43. Kichloo A, Albosta M, Dettloff K, Wani F, El-Amir Z, Singh J, et al Telemedicine, the current COVID-19 pandemic and the future a narrative review and perspectives moving forward in the USA Family Medicine and Community Health.2020;3:530
44. Gogia B, Guevare AG, Rai PK, Fang X.A case of Covid-19 with multiple cranial neuropathies. *International journal of neuroscience*. 2020;30: 1-3
45. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 *Neurology*, 2020;25: 1060-70.
46. P. Agarwal, S.Ray, A. Madan, B. Tyson Neurological manifestations in 404 COVID-19 patients in Washington State *J Neurol*.2021;3: 770-72
47. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patient a cross-sectional study *Clin Infect Dis*. 2020;28: 889-90
48. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E., Sanchez-Larsen A.,Layos-Romero A. Garcia-Garcia J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19. *Neurology*. 2020;25:1060-70
49. Selvaraj V, Sacchetti D, Finn A, Dapaah-Afryie K. Acute Vision Loss in a Patient with COVID-19. *R I Med* 2020;10: 37-38.