

# NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE COVID-19: PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2</sup>, VIŠNJA SUPANC<sup>1</sup>, ZLATKO TRKANJEC<sup>1</sup>, TOMISLAV BREITENFELD<sup>1</sup>,  
IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>, PETAR KES<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska;

<sup>2</sup>Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

Infekcija novim teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirusom 2 (SARS-CoV-2) dovodi do ranije nepoznate kliničke slike koja je poznata kao COVID-19 (COrona Virus Disease-2019) i prvi je put opisana u kineskoj regiji Hubei. Pandemija SARS-CoV-2 ima implikacije na sva područja medicine. Izravno i neizravno utječe na skrb o neurološkim bolesnicima. Infekcija SARS-CoV-2 može biti povezana s povećanom učestalošću neuroloških manifestacija kao što su encefalopatija i encefalomijelitis, ishemijski moždani udar i intracerebralna krvarenja, anosmija i neuromuskularne bolesti. Hrvatsko društvo za neuroimunologiju i neurogenetiku, te Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) izradilo je smjernice za dijagnostiku i liječenje neuroloških manifestacija COVID-19, temeljeno na najnovijim spoznajama o patofiziologiji, kliničkom očitovanju neuroloških komplikacija, dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima, te ih uskladilo sa smjernicama drugih, pretežno europskih neuroloških društava.

**Ključne riječi:** COVID-19; SARS-CoV-2; središnji živčani sustav; moždani udar; encefalitis; Guillian-Barreov sindrom; anosmia; neuromuskularne bolesti

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Odjel za neuroimunologiju i neurogenetiku  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E pošta: kesvanja@gmail.com

## UVOD

U prosincu 2019. god. pojavila se nova virusna bolest dišnih putova na području Wuhana u Narodnoj Republici Kini (1). Utvrđeno je da se radi o infekciji novim koronavirusom (teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2; *severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2*, SARS-CoV-2), a bolest do tada nepoznate kliničke slike nazvana je COVID-19 (*COrona Virus Disease-19*). Simptomi bolesti vrlo su promjenljivi, a tipična obilježja bolesti obično uključuju vrućicu, kašalj, proljev, oslabljeni osjet mirisa i okusa. Težina bolesti varira od blagih (poput obične prehlade) do teških oblika koji se očituju upalom pluća, akutnim respiratornim distress sindromom, zatajivanjem srca, akutnim oštećenjem bubrega i smrću. Nova virusna infekcija se vrlo brzo proširila u gotovo sve zemlje svijeta i Svjetska zdravstvena organizacija proglasila

je 11. ožujka 2020. god. pandemiju (2). U proteklih 10 mjeseci od proglašenja pandemije u svijetu je COVID-19 registriran u 96.643.566 osoba, od čega su umrla 2.066.003 bolesnika. Istovremeno u Republici Hrvatskoj COVID-19 dijagnosticiran je u 226.550 osoba, a umrlo je 4.711 bolesnika (3). Zbog nedostatka primjerenog lijeka i vaccine u većini država došlo je do preopterećenja primarnih i sekundarnih zdravstvenih sustava. Mjere poput ograničenog kretanja, održavanje socijalnog razmaka, nošenje zaštitnih maski i održavanje osobne higijene imaju dobar, ali ograničen učinak na širenje infekcije.

Usporedo s brzim porastom broja bolesnika s COVID-19 postalo je jasno da SARS-CoV-2 može dovesti do oštećenja svih organskih sustava. Utvrđeno je da se COVID-19 u nekih bolesnika može očitovati neurološkim simptomima središnjeg i perifernog živčanog

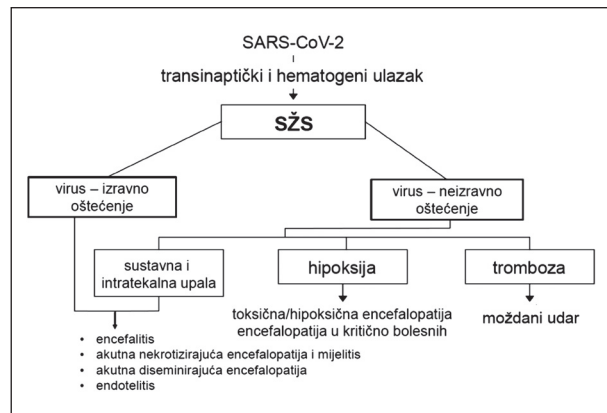
sustava (4-8). S virusom SARS-CoV-2 povezani su virusi koji uzrokuju kliničku sliku SARS-a (teški akutni respiratorni sindrom) i MERS-a (bliskoistočni respiratorni sindrom), a za koje postoje dokazi da imaju neurotropni učinak. Na temelju dosadašnjih saznanja i iskustava s epidemijama SARS-CoV-1 i SARS-MERS može se očekivati niska incidencija bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava. Međutim, kako se u slučaju SARS-CoV-2 radi o pandemiji kojoj za sada ne vidimo završetak i relativno mali postotak bolesnika s neurološkim komplikacijama znači veliki apsolutni broj oboljelih.

Nakon višemjesečnog praćenja velikog broja bolesnika COVID-19, uočena je povećana pojavnost neuroloških bolesti poput encefalopatije, encefalomijelitisa, moždanog udara, oštećenja njuha i neuromuskularnih bolesti (4,9-12) (tablica 1), što se može pripisati izravnom i neizravnom učinku SARS-CoV-2 (sl. 1).

Tablica 1.

Neurološki simptomi i poremećaji u bolesnika s COVID-19.  
 Neurološki bolesnici s visokim čimbenikom rizika u slučaju obolijevanja od COVID-19

<b>Neurološki simptomi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glavobolja</li> <li>• Mentalna tupost</li> <li>• Vrtoglavica</li> <li>• Bol u mišićima</li> <li>• Djelomični gubitak osjeta mirisa</li> <li>• Potpuni gubitak osjeta mirisa</li> <li>• Djelomični gubitak osjeta okusa</li> <li>• Potpuni gubitak osjeta okusa</li> </ul>
<b>Neurološki poremećaji</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febrilni grčevi (napadaji)</li> <li>• Encefalitis</li> <li>• Encefalopatija</li> <li>• Akutna hemoraška nekrotizirajuća encefalopatija</li> <li>• Meningitis</li> <li>• Promijenjeno stanje svijesti</li> <li>• Tromboza venskog sinusa</li> <li>• Moždani udar (ishemijski, hemoraški)</li> <li>• Moždano krvarenje</li> </ul>
<b>Pacijenti s ranije dijagnosticiranim neurološkim bolestima u kojih može doći, u slučaju da obole od COVID-19, do teških komplikacija</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alzheimerova bolest</li> <li>• Parkinsonova bolest</li> <li>• Bolest motornog neurona</li> <li>• Poremećaji središnjeg živčanog sustava s nepokretnosti ili slabijom pokretljivošću</li> <li>• Neuromuskularni poremećaji sa smanjenom pokretljivošću i oštećenom funkcijom disanja</li> <li>• Autoimune bolesti                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multipla skleroza</li> <li>- Miastenija gravis</li> <li>- Guillain-Barreov sindrom</li> <li>- Kronične disimune neuropatije</li> <li>- Poremećaji iz spektra optičkog neuromijelitisa</li> </ul> </li> </ul>



Sl. 1. Patofiziologija neuroloških oštećenja bolesnika s COVID-19

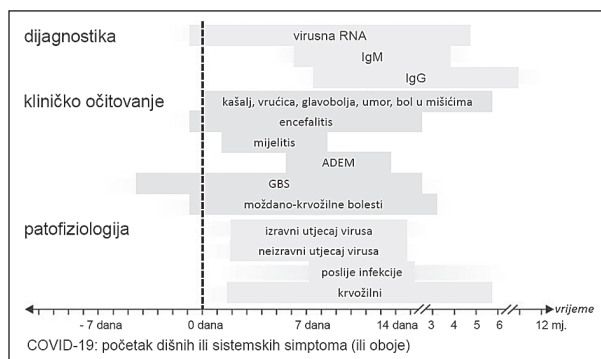
Mjere sprječavanja širenja virusne infekcije utemeljene na ograničenju kretanja ljudi i preopterećenje zdravstvenog sustava ograničili su dostupnost specijaliziranim ambulancama osobama s kroničnim neurološkim bolestima. Među kroničnim neurološkim bolesnicima (npr. multipla skleroza, kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija i dr.) značajni je udio onih koji su na terapiji lijekovima koji imaju utjecaj na imunski sustav što može značiti da je potrebno promijeniti dozu lijeka, zamijeniti ga ili ukinuti (12,13).

Razvidno je da je pandemija uzrokovana SARS-CoV-2 višestruki izazov u neurološkoj kliničkoj praksi uključujući prepoznavanje i liječenje novih neuroloških komplikacija i supostojeće kronične neurološke bolesti u bolesnika s COVID-19. S obzirom na globalnu dimenziju pandemije i visoku prenosivost SARS-CoV-2 trenutno nije moguće provesti odgovarajuća istraživanja i donijeti zaključke zasnovane na dokazima. U takvim okolnostima ključno je pažljivo pratiti ozbiljne bolesnike s COVID-19, što uključuje njihovo kliničko stanje, laboratorijsku i slikovnu neurološku procjenu kako bi se utvrdilo u kojoj mjeri infekcija potiče oštećenje centralnog i/ili perifernog živčanog sustava. Dokazi koji su još u nastajanju upućuju da SARS-CoV-2 može u zaraženih osoba osim akutnih neuroloških komplikacija pokrenuti dugoročne mehanizme koji će dovesti do značajnog povećanja učestalosti neuroloških i neurodegenerativnih poremećaja.

Imajući u vidu tu pretpostavku, a u želji da olakša prepoznavanje i liječenje neurološkog očitovanja COVID-19, Hrvatsko društvo za neuroimunologiju i neurogenetiku, te Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora izradilo je smjernice za dijagnostiku i liječenje neuroloških manifestacija COVID-19 temeljeno na najnovijim spoznajama o patofiziologiji, kliničkim komplikacijama, dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima, te ih uskladilo sa smjernicama drugih, pretežno europskih neuroloških društava (9,13-19).

## NEUROLOŠKE KLINIČKE ZNAČAJKE COVID-19

Usporedo s napredovanjem pandemije COVID-19 povećava se i broj izvješća o neurološkom očitovanju bolesti (do danas prijavljeno više tisuća bolesnika). Neurološko očitovanje bolesti može biti posljedica izravnog i neizravnog učinka SARS-CoV-2 na živčani sustav kao euroloških komplikacija sistemskog učinka COVID-19, kao i imunološki posredovane bolesti. Nadalje, opisani su bolesnici u kojih je nakon preboljene infekcije sa SARS-CoV-2 došlo do razvoja imunološki posredovane neurološke bolesti (npr. Guillian-Barreovog sindroma /GBS/ ili akutnog diseminiranog encefalomijelitisa /ADEM/) (sl. 2). SARS-CoV-2 može ući u živčani sustav kroz krvno-moždanu barijeru (KMB), zaraženim leukocitima ili retrogradnim transportom duž kranijalnih ili perifernih živaca (20). Urođeni imunostni odgovor na virusnu infekciju i posljedična upala mogu oštetiti živčano tkivo kao što se to događa kod sindroma akutne encefalopatije koja je uzrokovana gripom (21). Patološki adaptivni imunostni odgovori uključuju oštećenja uzrokovana citotoksičnim T stanicama i protutijelima usmjerenim na tkivo domaćina u središnjem ili perifernom živčanom sustavu (22,23). Potonje može biti uzrokovano molekularnom mimikrijom između patogena i epitopa domaćina, ili oštećenje tkiva može rezultirati neuspjehom tolerancije na vlastite antigene. Infekcija sa SARS-Cov-2 može uzrokovati oštećenje krvnih žila izravnom infekcijom ili imunološki posredovanim vaskulitisom (24). Nadalje, virus može aktivirati endotel krvnih žila s posljedičnom upalom koja je povezana s neprimjerenom prekomjernom aktivnošću limfocita i makrofaga i trombotičkom mikroangiopatijom (20).



Sl. 2. Približni vremenski slijed potreban za pozitivni nalaz dijagnostičkog testiranja, kliničko očitovanje i patogeneza neuroloških bolesti povezanih s COVID-19. Približne vrijednosti utemeljene su na nedavno objavljenim kliničkim i opservacijskim istraživanjima i prikazima bolesnika (42).

U skupini od 214 bolesnika s COVID-19 koji su bolnički liječeni u Wuhanu 36,4 % imalo je neurološke komplikacije (glavobolja, gubitak osjeta mirisa i oku-

sa, vrtoglavicu, grčenje, promijenjenu svijest, nedostatak koordinacije pokreta i moždani udar)(4).

U opservacijskim istraživanjima utvrđeno je da neurološke simptome SŽS-a ima 31 % do 69 % bolesnika s teškim oblikom COVID-19 nasuprot 21 % u bolesnika s lakšim oblikom bolesti (težina bolesti utvrđena je prema statusu dišnih putova)(4,25). Najčešći neurološki simptomi u bolnički liječenih osoba bili su vrtoglavica (17 %), glavobolja (13 %), poremećena razina svijesti (8 %), akutni moždani udar (3 %), ataksija (<1,0 %) i grčenje (<1,0 %)(4).

U jednom nacionalnom registru kojim je obuhvaćeno 125 bolesnika s COVID-19, koji su razvili simptome neurološke ili psihijatrijske bolesti, 57 (74 %) pacijenata imalo je ishemijski moždani udar, u 9 (12 %) utvrđeno je krvarenje u mozgu, a jedan je pacijent imao vaskulitis SŽS-a (26). Preostalih 39 (31 %) bolesnika imalo je poremećeni mentalni status (u 7 bolesnika dijagnosticiran je encefalitis, a u 9 nespecificirana encefalopatija). U preostalih 23 bolesnika postavljene su psihijatrijske dijagnoze, a radilo se o novo utvrđenoj psihozi, neurokognitivnom sindromu i poremećaju ponašanja. Među bolesnicima s mentalnim poremećajima 18 (49 %) bilo je mlađe od 60 god., a u istoj dobnoj skupini bilo je i 13 (18 %) bolesnika s moždanim udarom (26).

U Španjolskoj, gdje je približno 257.000 pacijenata imalo COVID-19, u registar ALBACOV-19 uvršteni su podaci o 841 bolesniku s neurološkim simptomima. U samo 14 (2 %) bolesnika dijagnosticiran je ishemijski ili hemoraški moždani udar, a po jedan bolesnik imali su optički neuritis, encefalitis i encefalopatiju (27).

Retrospektivno multicentrično istraživanje iz Francuske pokazalo je da su najčešće dijagnoze potvrđene slikovnim pretragama u 64 bolesnika s COVID-19 bile moždani udar, meningitis i encefalitis (28). Encefalitis je bio češći u mlađih bolesnika, a najčešći simptomi u bolesnika bili su glavobolja, zbunjenost, razdražljivost i poremećaj svijesti (28).

U seriji prikaza 43 bolesnika s COVID-19 iz Velike Britanije utvrđeno je 5 najčešćih neuroloških bolesti od kojih 3 specifično zahvaćaju mozak: encefalopatije, upalni sindromi SŽS-a uključujući encefalitis, ADEM, mijelitis i ishemijski moždani udar (29).

Na temelju brojnih izvještaja o teškim bolesnicima s COVID-19 koji se liječe u jedinicama za intenzivno liječenje (JIL) brojni su oni koji imaju nespecifične ili specifične neurološke poremećaje koji su posljedica izravnog učinka SARS-CoV-2 na središnji i/ili periferni živčani sustav, kao i neizravnog utjecaja sistemske upale, sepse, citokinske oluje, hipoksije i hipertrombotičkog stanja (9,30,31).

## AKUTNA ENCEFALOPATIJA I AKUTNI ENCEFALOMIJELITIS

Encefalopatija je nejasno definirano neurološko oštećenje, a uglavnom uključuje reverzibilnu difuznu disfunkciju mozga koja nije posljedica oštećenja njegove građe ili izravna posljedica infekcije. Patofiziološki mehanizmi koje može pokrenuti SARS-CoV-2 uključuju tešku sustavnu infekciju, sepsu, citokinsku oluju i akutno oštećenje bubrega (AOB) (32,33).

Akutni encefalitis može biti posljedica izravne virusne infekcije moždanog tkiva. Virus može izravno oštetiti moždane stanice tijekom ciklusa replikacije ili citotoksičnim imunskim odgovorom organizma domaćina. Često su istovremeno zahvaćene i moždane ovojnice zbog čega je prikladniji naziv meningoencefalitis. Do danas je opisano samo nekoliko bolesnika s meningoencefalitisom koji je nastao tijekom COVID-19 (34,35). Pri tome nije razvidno je li se u tih bolesnika radilo o izravnoj infekciji SŽS sa SARS-CoV-2 (kao što je to prethodno opisano u bolesnika sa SARS-CoV-1) ili je bio u pitanju autoimuni odgovor nakon infekcije (34). Pojava neuroloških simptoma koji ukazuju u prilog meningoencefalitisa nekoliko dana nakon često blagog oblika COVID-19, može se povezati s izravnom virusnom infekcijom.

### Tijek bolesti

Bolesnici s encefalopatijom u okviru COVID-19 očituju se primarno poremećajem ponašanja, letargijom i zurenjem, dakle znakovima koji se pojavljuju u većine encefalopatija te stoga u prvom kontaktu s bolesnikom s neurološkom simptomatologijom treba imati na umu i mogućnost da se zapravo može raditi o bolesnicima sa COVID-19, te poduzeti sve mjere opreza. Trenutno nema dovoljno dokaza da je oluja citokina mehanizam koji uzrokuje oštećenje SŽS-a. Moguće je i da je nagli razvoj zatajenja disanja zapravo rezultat invazije SŽS-a (ponajprije moždanog debla) SARS-CoV-2 putem olfaktornog živca. Do sada su opisana dva bolesnika s akutnom hemoragijskom nekrotizirajućom encefalopatijom kao rezultat oluje citokina u tijeku infekcije SARS-CoV-2, koja dovodi do oštećenja hematoencefalne barijere (36).

Bolesnici s COVID-19 i simptomima koji upućuju na encefalitis očituju se smetnjama mirisa i okusa u ranom stadiju bolesti (10–70 %), glavoboljom (13 %), vrtoglavicom (17 %), halucinacijama, zbunjenošću i uznemirenošću (posebno u kritično bolesnih), smanjenom budnosti (8–15 %), neuralgijom (2 %), epileptičnim napadima (1 %) i ataksijom (1 %) (37). U većine bolesnika nije učinjena analiza likvora zbog čega nije moguće potvrditi postojanje akutnog virusnog encefalitisa.

### Dijagnoza

Biološki biljezi prisutni u bolesnika s teškim COVID-19 uključuju povećanu razinu interleukina (IL-2, IL-6, IL-7, tumorski faktor nekroze-alfa /TNF-alfa/) i glikoproteina koji potiče koštanu srž da proizvodi granulocite i matične stanice (GSSF), dok je pomoću kompjutorizirane tomografije (*computed tomography*, CT) i magnetske rezonancije (MR) moguće otkriti edem i promjene u građi mozga, te područja nekroze i krvarenja. Lumbalnom punkcijom mogu se utvrditi normalni ili izrazito povećani broj limfocita i znakovi koji upućuju na oštećenje krvno-moždane barijere, ali je pomoću lančane reakcije polimeraze (PCR) teško dokazati prisutnost SARS-CoV-2 u likvoru (15). Uvijek je potrebno učiniti test na druge neurotropne viruse kako bi se isključio autoimuni encefalitis. Analiza likvora služi i za isključenje meningoencefalitisa i pronalaženje biljega nekroze koji su posljedica hipoksije. Elektroencefalografija (EEG) služi za praćenje difuzne disfunkcije mozga i otkrivanje subkliničkih epileptičkih napada ili epileptičnog statusa, dok su trofazni valovi mogući znak uremijske ili jetrene encefalopatije (15).

### Liječenje

Simptomatska se terapija daje za kontrolu homeostaze elektrolita, acido-bazne ravnoteže, tjelesne tekućine i temperature. Lijekovima treba suzbiti epileptičke napade i psihičke poremećaje, a bolesnike s teškim oblikom COVID-19 treba liječiti u JIL-u (posebno ako su neophodni intubacija i mehanička ventilacija, liječenje povišenog intrakranijskog tlaka, profilaksa tromboze i/ili nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom (obično se radi o kontinuiranom nadomještanju bubrežne funkcije; KNBF zbog AOB-a, s izvantjelesnom membranskom oksigenacijom /IMO/ ili bez IMO).

#### KLJUČNE PORUKE

- U bolesnika s COVID-19, a posebno u onih s težim oblikom bolesti, česte su encefalopatije
- Simptomi i klinički tijek bolesti su različiti
- Mogući patofiziološki mehanizmi encefalopatije su: teška sistemska upala, sepsa, citokinska oluja, hipoksija i AOB
- Biološki biljezi prisutni u bolesnika s teškim COVID-19 uključuju povećanu razinu interleukina (IL-2, IL-6, IL-7, TNF-alfa) i GSSF-a
- Za sada ne postoji specifična terapija encefalitisa
- Na meningoencefalitis treba posumnjati u slučaju novonastalih simptoma SŽS-a, a posebno ako se radi o poremećaju svijesti, naglom gubitku kognitivnih funkcija i epileptičkim napadajima. Dijagnostička obrada uključuje neuroradiološke metode (MR), EEG, analizu cerebrospinalnog likvora. U težim oblicima bolesti primjenjuju se kortikosteroidi u visokim dozama (metilprednizolon 1g/dan 3-5 dana).



## AKUTNI MOŽDANI UDAR

U bolesnika s COVID-19 zabilježena je povećana učestalost moždano-krvožilnih bolesti poput ishemijskog moždanog udara i moždanog krvarenja. U jednom od prvih opservacijskih istraživanja Li i sur. (37) su izvijestili o 13 (6 %) od 221 bolesnika s COVID-19 koji su tijekom bolesti razvili ishemijski moždani udar (5 %), moždano krvarenje (<1 %) i trombozu moždanog venskog sinusa (<1 %). Lodigiani i sur. (38) su dijagnosticirali moždani udar u 2 % od 388 bolesnika s COVID-19, dok su Benussi i sur. (11) izvijestili o 43 (77 %) od 56 bolesnika s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 u neurološkom JIL-u, koji su imali moždani udar (većina bolesnika imala je ishemijski moždani udar, a ostali prolaznu moždanu ishemiju i moždano krvarenje). U jednom izvještaju iz Nizozemske 3 (2 %) od 184 bolesnika s COVID-19 imali su ishemijski moždani udar (39). Većina bolesnika s COVID-19 koji su dobili moždani udar imala je teži oblik bolesti, bila je starija od 60 godina, a mnogi su imali poznate čimbenike rizika za bolesti krvnih žila (hipertenzija, šećerna bolest i hiperlipidemija). Bolesnici koji su ranije preboljeli moždani udar imaju 2,5 puta veći rizik od teškog oblika COVID-19 i veću smrtnost (40). U jednom izvještaju iz SAD-a opisana je skupina bolesnika mlađih od 50 godina s moždanim udarom zbog tromboze velikih moždanih krvnih žila koji su liječeni mehaničkom trombektomijom (većina tih bolesnika nije imala ozbiljne respiratorne simptome) (40). U posljednje vrijeme sve je više izvještaja o mlađim bolesnicima s COVID-19 i moždanim udarom (38,41,42).

U jednom retrospektivnom istraživanju utvrđeno je da bolesnici s COVID-19 imaju veći rizik od nastanka akutnog ishemijskog moždanog udara od bolesnika s influencom (43). Daljnja analiza pokazala je stopu od 0,9 % moždanih udara u bolnički liječenih osoba zaraženih SARS-CoV-2. Međutim, simptomi moždanog udara bili su početni razlog prijma u samo 0,4 % bolesnika (15). Ukupno gledajući, čini se da su stope moždanog udara u ovim serijama bolesnika u rasponu koji nije neobičan za pacijente s teškim infektivnim bolestima. Rezultati citiranih istraživanja ne ukazuju nedvojbeno na uzročno-posljedično povećani rizik od moždanog udara u bolesnika zaraženih SARS-CoV-2. Međutim, takva je povezanost zamisliva s obzirom na brojne čimbenike rizika za nastanak tromboze tijekom COVID-19 kao što su aktivacija koagulacijskog sustava, diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) i izravnog utjecaja SARS-CoV-2 na endotel krvnih žila (20). Također je zabilježena pojava moždanog krvarenja u bolesnika s COVID-19 (39), ali ovdje su podatci još nedostatni i ne omogućavaju pouzdanu procjenu učestalosti.

## Tijek bolesti

Moždano-krvožilni simptomi počinju 10 (raspon 0-33) dana nakon početka respiratornih simptoma (sl. 2.), ali opisani su i bolesnici u kojih je moždani udar prethodio bolesti dišnih putova (4) ili ju nisu ni imali (41). U nekih bolesnika utvrđena je povezanost moždanog udara s trombom u aorti (44), dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom (42).

## Dijagnoza

U slučaju kliničkih simptoma moždanog udara potrebno je učiniti neurološku konzultaciju i odgovarajuće dijagnostičko snimanje KT-om ili MR-om (u tu je svrhu poželjno odvojiti KT odnosno MR uređaj isključivo za dijagnostiku bolesnika sa odnosno suspektnom infekcijom SARS-CoV-2 kako bi se smanjila mogućnost širenja bolesti). Sve te bolesnike trebalo bi prioritarno testirati na SARS-CoV-2. Pacijenti s COVID-19, a osobito oni s pridruženim kroničnim bolestima, rizična su skupina za nastanak moždano-krvožilnih komplikacija.

## Liječenje

Ako je indicirano, u bolesnika s COVID-19 i moždanim udarom treba hitno provesti sve terapijske mjere uključujući liječenje intravenskom trombolizom ili mehaničkom trombektomijom. Liječenje treba provesti pod zaštitnim mjerama, što se posebno odnosi na postupak trombektomije u izvođenju koje obično sudjeluju interventni radiolog, anesteziolog, neurolog i medicinske sestre. Potreban je posebni oprez zbog bliskog kontakta s bolesnikom i rizika od širenja virusa aerosolom. Prije samog zahvata preporuka više neuroloških nacionalnih društava je da se prema svakom bolesniku odnosi kao prema potencijalno inficiranoj osobi sa SARS-CoV-2, što podrazumijeva trenutno testiranje na virus, endotrahealnu anesteziju (da se izbjegne potreba moguće hitne intubacije tijekom terapijskog zahvata), video-laringoskopsku intubaciju, svođenje potrebnih sudionika postupka na neophodni minimum i nošenje zaštitne odjeće (kako bi se zaštitili liječnici, medicinske sestre i bolesnik) (14-18).

Kako bi se smanjio rizik infekcije medicinskog osoblja preporučuje se ograničeno kretanje osoblja (npr. formiranje stalnog COVID tima za moždani udar). Higijenski standardi trebali bi uključivati korištenje odgovarajuće zaštitne odjeće. Uvijek kada je to moguće bolesnici s COVID-19 trebaju nositi masku i treba ih se izolirati kako bi se spriječio prijenos infekcije na druge bolesnike. Zbrinjavanje bolesnika s infekcijom SARS-CoV-2 moždano-krvožilnom bolesti mora biti usklađeno na interdisciplinarnoj osnovi (45). Korištenje telemedicine može u uvjetima bolni-

kog zbrinjavanja pacijenata, a posebno onih u JIL-u, smanjiti izloženost osoblja infekciji i uporabu zaštitne opreme, uz istovremeni 24-satni nadzor nad bolesnicima (46).

Pandemija COVID-19 imala je veliki utjecaj na zbrinjavanje bolesnika s akutnim moždanim udarom pri čemu su važnu ulogu imala dva čimbenika: 1. na mnogim mjestima prostori (što se posebno odnosi na JIL-ove) za bolničko zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom prenamijenjeni su za liječenje bolesnika s COVID-19 i 2. bitno se smanjio broj bolesnika s moždanim udarom koji su liječeni u bolnicama. Opservacijsko istraživanje iz Kine kojim je obuhvaćeno 280 bolnica (od kojih je oko 50 % namijenjeno liječenju bolesnika s COVID-19) pokazalo je da se u veljači 2020. god. u usporedbi s istim mjesecom 2019. god. broj bolesnika koji su primljeni na liječenje zbog moždanog udara smanjio za oko 40 %, a broj iv. tromboliza i mehaničkih trombektomija bio je manji za oko 25 % (47). U retrospektivnom istraživanju koje je obuhvatilo bolesnike s moždanim udarom koji se liječe u 3 neurološka JIL-a u regiji Alsac (prva regija u Francuskoj u kojoj je izbila epidemija COVID-19) usporedbom prijema bolesnika na bolničko liječenje u ožujku 2019. i 2020. god. utvrđen je bitno manji broj revaskulacijskih zahvata u drugom promatranom razdoblju (-40,9 % iv. tromboliza i -27,6 % mehaničkih trombektomija) (48). Nije bilo bitne razlike u ukupnom broju hospitaliziranih bolesnika (-0,6 %), ali je u drugom promatranom razdoblju značajno manji broj bolesnika zbog kasnijeg prijma u bolnicu zadovoljavao uvjete za revaskulacijski zahvat. Do sličnih rezultata došli su Baracchini i sur. (49) uspoređujući bolnički prijam i revaskularizacijske postupke u pokrajini Veneto (Italija) u veljači 2019. i 2020. god. Vrijeme od pojave simptoma moždano-krvožilne bolesti do prijma u bolnicu i mogućnosti da se izvede revaskulacijski postupak bilo je u veljači 2020. god. bitno duže što je značajno utjecalo na mogućnost izvođenja iv. trombolize (-26 %) i/ili mehaničke trombektomije (-30 %) (49). Glavni uzroci kasnog prijma u bolnicu bolesnika s moždano-krvožilnim bolestima (posebno akutnim moždanim udarom) i propuštanje mogućnosti revaskulacijskog zahvata su: 1. Bolesnici s početno blagim simptomima obično kasne s javljanjem liječniku; 2. Propisane epidemiološke mjere za COVID-19 koje nalažu osobnu zaštitu i zaštitu medicinskog i pratećeg osoblja u svim stadijima zbrinjavanja bolesnika (trijaža, transport i prijam u bolnicu) mogu bitno produžiti vrijeme od nastanka akutnog moždanog udara do mogućnosti izvođenja revaskulacijskog zahvata.

Pandemija COVID-19 i povezane mjere zaštite stanovništva općenito, a posebno u bolnicama, ne smiju dovesti do lošije skrbi za pacijente s moždanim udarom. Moždani udar i dalje ostaje bolest s često dramatičnim

posljedicama i jedan je od glavnih uzroka trajnog invaliditeta ili smrti. Iako zdravstveni sustav mora biti usmjeren na skrb o pacijentima s COVID-19, on također mora i dalje osiguravati optimalnu organizaciju zbrinjavanja bolesnika s moždanim udarom. Bolnice moraju poduzeti odgovarajuće organizacijske mjere kako bi osigurale pružanje primjerene skrbi bolesnicima s moždano-krvožilnim bolestima pod posebnim uvjetima pandemije COVID-19 uz potrebne zaštitne i higijenske mjere.

#### KLJUČNE PORUKE

- Pri liječenju bolesnika s COVID-19 važno je otkriti moguće moždano-krvožilne komplikacije, odmah započeti potrebne dijagnostičke postupke i ovisno o njihovom ishodu započeti liječenje bolesnika
- Ishemijski moždani udar i rjeđe, moždano krvarenje javljaju se u bolesnika s COVID-19 i obično su povezani s težim oblicima bolesti
- Potvrđena ili pretpostavljena infekcija SARS-CoV-2 u bolesnika s akutnim moždanim udarom ne smije dovesti do drugačijeg liječenja od ostalih bolesnika s moždanim udarom. Potrebno je omogućiti provođenje iste hitne dijagnostike i liječenja (uključujući, ako su zadovoljeni uvjeti) i revaskulacijske postupke, kao i svim ostalim bolesnicima s moždanim udarom pod uvjetom poštivanja propisanih epidemioloških i higijenskih mjera.
- U cijelom svijetu tijekom pandemije s COVID-19 došlo je do smanjenja broja bolesnika hospitaliziranih zbog moždanog udara, ali ne i ukupnog broja bolesnika s moždano-krvožilnim bolestima. Zbog otežavajućih okolnosti koje su posljedica pandemije, epidemioloških i higijenskih mjera potrebni su dodatni naponi svih medicinskih radnika koji sudjeluju u liječenju bolesnika s moždano-krvožilnim bolestima da zadrže najbolju moguću kvalitetu skrbi
- U zdravstvenom sustavu potrebno je provesti odgovarajuće organizacijske mjere koje uključuju liječnike primarne zdravstvene zaštite, trijažu, transport i bolnički prijam bolesnika s neurološkim simptomima koji upućuju na moždani udar, kako bi osiguralo pravovremeno pružanje primjerene skrbi pod posebnim uvjetima pandemije COVID-19 uz potrebne zaštitne i higijenske mjere.

#### POREMEĆAJI KEMOSENZORNOG SUSTAVA – GUBITAK OSJETA MIRISA I OKUSA

Mao i sur. (4) prvi su opisali neurološke simptome u bolesnika s COVID-19, a među njima je djelomični ili potpuni gubitak njuha i okusa. Kao i neki drugi virusi (npr. adenovirusi, rinovirusi i dr.) SARS-CoV-2 može prodrijeti u SŽS čovjeka nakon što prijeđe dodirnu točku sluznice i olfaktornog živčanog sustava ili putem sistemske cirkulacije kroz krvno-moždanu barijeru, te se veže s ACE2 receptorima na endotelu krvnih žila. Posljedično, novi koronavirus prodire u određena neuroanatomska područja uzrokujući akutnu bolest (npr. encefalitis) ili se zadržava u stanicama SŽS-a uzrokujući dugotrajne neurološke smetnje u genetski ili drugačije predisponiranih osoba (9). Podatci o prisutnosti SARS-CoV-2 u moždanim stanicama ljudi su za sada ograničeni na nekoliko serija autopsija bolesnika s COVID-19 koji jesu ili nisu imali neurološke simptome, a samo je u dijelu umrlih nađen SARS-CoV-2 u moždanim stanicama (50-53).

Smatra se da u infekciji SARS-CoV-2, za razliku od drugih respiratornih virusnih infekcija, poremećaj mirisa nije povezan sa simptomima rinitisa, već se radi o izravnom štetnom učinku virusa na stanice u mozgu odgovorne za osjet njuha i okusa. Osjeti mirisa i okusa su usko povezani i djeluju zajedno. Okusni pupoljci jezika prepoznaju okus, a živci u nosu prepoznaju miris. Oba osjeta prenose mozgu koji kombinira podatke da prepozna i ocijeni arome. Dok se neki okusi (kao što je slano, gorko, slatko i kiselo) mogu otkriti bez osjeta mirisa, kompliciranije arome zahtijevaju da ih prepozna i osjet mirisa i osjet okusa. U bolesnika s COVID-19, a posebno onih mlađih i naročito žena s blažim oblikom bolesti, poremećaji osjeta mirisa i okusa mogu biti prvi simptom bolesti. Gubitak osjeta mirisa može biti potpun (anosmija) ili djelomičan (hiposmija), a tijekom bolesti (obično u stadiju oporavka) može doći do promijenjenog osjeta mirisa (parosmija). U nekih bolesnika istovremeno je smanjen (hipogeuzija), izgubljen (ageuzija) ili promijenjen (disgeuzija) osjet okusa.

Svaki novonastali iznenadni poremećaj ili gubitak osjeta njuha bez nazalne opstrukcije (sa subjektivnim dojmom poremećaja osjeta okusa ili bez njega) koji se pojavi tijekom pandemije treba biti neposredni povod za: 1. hitni telefonski kontakt s obiteljskim liječnikom, 2. testiranje na SARS-CoV-2, 3. samoizolaciju/karantenu, 4. uporabu osobne zaštitne opreme u kontaktu s mogućim inficiranim osobama.

#### *Tijek bolesti*

Ishod poremećaja mirisa i okusa u bolesnika s COVID-19 uglavnom je povoljan. U većine bolesnika dolazi do bitnog oporavka nakon 2 do 3 tjedna (u do 20 % pacijenata mogu ostati minimalna oštećenja). Prognoza je općenito bolja od one koja vrijedi za bolesnike s poremećajem osjeta njuha druge etiologije. Ako ni nakon 4 tjedna ne dođe do oporavka gubitka/poremećaja njuha, potrebno je bolesnika testirati na SARS-CoV-2 (nalaz treba biti negativan), a nakon toga treba temeljito ispitati povijest bolesti (zbog isključivanja drugih možebitnih uzročnika), učiniti neurološki pregled, testirati osjete njuha i okusa, te na indicaciju napraviti laboratorijske i slikovne pretrage.

#### *Dijagnoza*

Tijekom pandemije s COVID-19 pokazalo se da iznenadni gubitak osjeta mirisa u bolesnika bez nazalne opstrukcije ima 97 % dijagnostičku specifičnost i 65 % osjetljivost (54). Samo-dijagnosticiranje poremećaja osjeta njuha i okusa je u ograničenoj mjeri sukladno s objektivnim nalazima. Međutim, ako je potrebno (npr. iz epidemioloških razloga i u situacijama kada se ne može provesti testiranje na SARS-CoV-2), moguće

je učiniti samo-testiranje bolesnika u okviru kućne karantene s mirisima u domaćinstvu (55).

Pomoću neuro-slikovnih metoda (CT i MR) u nekih bolesnika opisani su edem sluznice, sekrecija u njušnom kanalu i promjene u orbito-frontalnoj moždanoj kori (14). Za sada nije moguće ocijeniti značenje tih nalaza.

#### *Liječenje*

Ako poremećaj njuha i okusa potraje dulje vrijeme, preporuča se pokušati rehabilitirati bolesnika strukturalnim „njušnim treningom“, a u tu se svrhu obično rabe miris ruže, limuna i eukaliptusa (56,57).

KLJUČNE PORUKE
• Infekcija sa SARS-CoV-2 može dovesti do kemosenzornih poremećaja, s djelomičnim ili potpunim gubitkom njuha, a u nekih bolesnika i osjeta okusa
• Iznenadni poremećaj njuha tijekom COVID-19 pandemije, uz primjerenu prohodnost nosa, s velikom vjerojatnosti upućuje na infekciju sa SARS-CoV-2
• Poremećaji mirisa i okusa mogu prethoditi ostalim simptomima bolesti i stoga su epidemiološki važni
• Čini se da je poremećaj njuha u COVID-19 uglavnom privremen, ali je teško procijeniti hoće li i kada nastupiti potpuni oporavak
• Ako se osjet njuha ne vrati u normalu u razdoblju od 4 tjedna, potrebno je napraviti iscrpnu neurološku obradu.

## (AUTOIMUNE) UPALNE BOLESTI GUILLAIN-BARRÉOV SINDROM

Od početka pandemije u medicinskoj literaturi opisano je nekoliko bolesnika u kojih je tijekom infekcije sa SARS-CoV-2 došlo do razvoja Guillain-Barréova sindroma (GBS; akutni upalni demijelinizirajući polineuritis, AIDP)(36,58-66) i Miller-Fischerova sindroma (MFS) (67,68). Kao i kod drugih virusnih bolesti može se pretpostaviti da su GBS i MFS posljedica infekcije sa SARS-CoV-2, iako se čini da je razmak između početnih simptoma COVID-19 i pojave GBS-a (5 do 10 dana) vrlo kratak (sl. 2.). Međutim, opisani su i bolesnici u kojih su se simptomi GBS-a javili nekoliko tjedana nakon infekcije sa SARS-CoV-2. Zbog rizika od dodatnih srčano-krvožilnih komplikacija i zatajavanja disanja neophodno je brzo postaviti dijagnozu GBS-a, bolesnika smjestiti u JIL i započeti liječenjem.

#### *Tijek bolesti*

U bolesnika s GBS-om simptomi nastaju od poremećaja osjeta do teških oblika tetrapareze. Opisani su i bolesnici s MFS-om u kojih su bili zahvaćeni kranijalni živci s obostranom paralizom facijalnog živca, jednostranom ili obostranom oftalmoplegijom, kao i akutnom vestibularnom disfunkcijom (67-69). Tijek



bolesti može biti silovit i u kratkom vremenu očitovati se zatajivanjem disanja kada je potrebna mehanička ventilacija. Do sada nije dokazana povezanost između težine COVID-19 i pojave ili tijeka GBS-a odnosno MFS-a. U nekim je slučajevima dijagnoza infekcije COVID-19 postavljena retrospektivno.

### Dijagnoza

Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju kliničke neurološke slike koja ponekad može biti izrazitija od simptoma COVID-19. Zbog toga se u doba pandemije preporuča u svih bolesnika s kliničkom slikom GBS-a provesti testiranje na COVID-19 (14).

U likvoru se obično može otkriti citoalbuminska disocijacija s povećanim sadržajem proteina i normalnim ili blago povećanim brojem stanica (0-10 stanica/ $\mu$ L). Sinteza intratekalnog imunoglobulina i oligoklonskih traka nije tipičan nalaz. U slučaju da su zahvaćeni kranijalni živci, potrebno je učiniti testiranje na gangliozidna protutijela (14).

### Liječenje

Terapija se ne razlikuje od uobičajenog obrasca liječenja bolesnika s GBS-om. Danas se prednost daje primjeni iv. imunoglobulina (0,4 mg/kg/tjelesne težine) (70), ali je terapijska izmjena plazme jednako učinkovita metoda (71,72). Ne preporuča se primjena kortikosteroida (14).

KLJUČNE PORUKE
• Guillain-Barréov sindrom je ozbiljna komplikacija COVID-19 i može se pojaviti u roku od nekoliko dana nakon pojave prvih respiratornih simptoma
• Klinički se može očitovati blažim oblicima poput utrnulosti ili slabosti udova, ali je moguć i progresivni oblik bolesti s tetraparezom, zahvaćanjem kranijalnih živaca i ozbiljnim smetnjama
• Elektroneurografski obično dominira demijelinizacijski obrazac oštećenja, iako postoje izvješća o aksonalnim oštećenjima živaca
• Potrebno je učiniti dijagnostiku likvora kako bi se isključila infektivna etiologija, a u većini slučajeva prisutna je citoalbuminska disocijacija
• Preporučuje se učiniti serološko ispitivanje na gangliozidna protutijela
• Terapiju, koja se sastoji od davanja intravenskih imunoglobulina ili terapijske izmjene plazme treba primijeniti prije razvoja teškog oblika bolesti.

## AKUTNI DISEMINIRANI ENCEFALOMIJELITIS

Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) se javlja kao rijetka komplikacija nakon infekcije ili cijepljenja, a obično ga karakterizira monofazni tijek bolesti. Do danas je opisano samo nekoliko bolesnika u kojih je došlo do ADEM-a kao komplikacije COVID-19 (73-75).

### Tijek bolesti

Bolesnici su obično bili srednje do starije dobi, a klinički simptomi ADEM-a bili su vrlo različiti. Ozbiljni simptomi javljaju se u obliku žarišnih neuroloških oštećenja (teška pareza, optički neuritis) i subakutna encefalopatija.

### Dijagnoza

Lumbalnom punkcijom obično se nalazi pleocitoza od <100 stanica/ $\mu$ L, a moguć je i blagi poremećaj KMB-a. Potrebno je učiniti testiranje na protutijela na akvaporin-4 i mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOG). Rijetko se nalaze oligoklonalne trake u likvoru.

Nalaz MR-a je karakterističan, a uključuje tipične, velike lezije u leđnoj moždini i bazalnim ganglijima, od kojih se neke imbibiraju kontrastom. Važno je isključiti ili potvrditi akutni hemoragijski leukoencefalitis (73).

### Liječenje

U terapiji se preporučuje iv. primjena visokih doza metiprednizolona (1-2 g/dan) tijekom 3 do 5 dana. Naknadno postupno smanjivanje doze lijeka uzimanjem na usta, nije neophodno. U bolesnika u kojih nakon primjene metilprednizolona ne dođe do oporavka, indicirano je davanje iv. imunoglobulina (0,4 g/kg tjelesne težine)(70) ili terapijska izmjena plazme (72).

KLJUČNE PORUKE
• Novonastali multifokalni neurološki simptomi u bolesnika s COVID-19 upućuju na mogućnost pojave ADEM-a. Novi multifokalni neurološki simptomi ukazuju na akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM), tako da treba započeti brzu dijagnostiku koja uključuje MRI i analizu likvora
• Za brzo utvrđivanje dijagnoze potrebni su analiza likvora i MR (primjena kontrastnog sredstva ključna je za otkrivanje upalnih oštećenja)
• Normalni nalaz likvora ne isključuje dijagnozu ADEM-a
• U terapiji se preporuča iv. primjena metilprednizolona u dozi od 1 do 2 g/dan u ciklusu od 3 do 5 dana. Ako ne dođe do poboljšanja, u nastavku liječenja treba primijeniti iv. imunoglobuline (0,4 g/kg tjelesne težine) ili terapijsku izmjenu plazme.

## NEUROMUSKULARNE BOLESTI I PERIFERNI ŽIVČANI SUSTAV

Najčešći oblik oštećenja poprečnoprugastih mišića u bolesnika s COVID-19 je mijelitis (40 %-70 %) s posljedičnim povećanjem razine kreatin kinaze (*creatine kinase*, CK) u krvi i umorom (4,76). U 30 % bolesnika povećanje razine CK utvrđeno je u početnom stadiju bolesti (nakon 1 do 2 dana). Opisan je relativno mali broj bolesnika s rabdomiolizom (77,78) i jedan bolesnik s miozitisom (79). Restivo i sur. (80) prikazali su



3 bolesnika bez prethodne neurološke ili autoimune bolesti u kojih je nakon infekcije sa SARS-CoV-2 dijagnosticirana miastenija gravis (MG). S druge strane poznato je da su bolesnici s neuromuskularnim poremećajima, a posebno oni s autoimunom miastenijom gravis u slučaju oboljevanja od COVID-19 izloženi su većem riziku od lošeg ishoda bolesti nego inače zdrave osobe (što može biti posljedica imunoterapije, ali i moguće respiratorne i bulbarne mišićne slabosti) (81,82).

#### Tijek bolesti

Teški bolesnici s COVID-19 liječeni u JIL-u uz pomoć respiratora mogu razviti „slabost stečenu u JIL-u“, sindrom u kojem se isprepliću polineuropatija kritične bolesti i miopatija kritične bolesti (83,84). Incidencija ovog sindroma povećava se s težinom bolesti i trajanjem intenzivnog liječenja, a povezana je i s pratećim komplikacijama (sepsa, hiperglikemija, višestruko zatajivanje organa), primjenom nekih lijekova (antibiotici, kortikosteroidi, relaksansi mišića, sedativi) i parenteralnom prehranom. Ovu kliničku sliku karakteriziraju slabost i atrofija mišića (uključujući dišne mišiće) poremećaj osjeta (14).

#### Dijagnoza

Sve dijagnostičke pretrage [anamneza, fizikalni pregled, laboratorijske analize krvi, urina i u nekih bolesnika likvora, elektromiografiju (EMG), elektroneurografiju (ENG), testiranje plućnih funkcija, pretraga ultrazvukom (npr. mišića) i biopsija mišića] u ambulantnih i bolnički liječenih pacijenata potrebno je provesti u skladu sa zaštitnim i higijenskim mjerama. U kritično bolesnih, kada je to moguće, pretrage treba napraviti uz bolesničku postelju.

#### Liječenje

U terapiji upalnih/autoimunih bolesti koje su povezane s mišićima, živčano-mišićnim spojem i perifernim živcima treba slijediti važeće smjernice uključujući terapijske mjere kao što su plazmafereza i imunoglobulini. Pri odabiru lijekova, a posebno imunomodulatorne terapije (npr. ekulizumab), treba voditi računa o omjeru koristi i moguće štete. To vrijedi i za simptomatsko liječenje (npr. piridostigmin i 3,4-diaminopiridin/ampiridin). Primjenu rituksimaba ili započinjanje dugotrajne imunosupresivne terapije na usta treba odgoditi ovisno o kliničkom stanju bolesnika (14, 85). Bolesnike s neuromuskularnim bolestima treba cijepiti protiv gripe i pneumokoka prema obrascu koji vrijedi za zdrave osobe iste dobi (14).

#### KLJUČNE PREPORUKE

- Najčešći znakovi oštećenja poprečno-prugastih mišića u osoba s COVID-19 su mialgija, umor i povišena razina CK. Ta tri znaka prisutna su u do 70 % bolesnika
- Teški bolesnici s COVID-19 liječeni u JIL-u uz pomoć respiratora mogu razviti „slabost stečenu u JIL-u“, sindrom u kojem se isprepliću polineuropatija kritične bolesti i miopatija kritične bolesti
- Bolesnici s neuromuskularnim poremećajima, a posebno oni s autoimunom miastenijom gravis, u slučaju oboljevanja od COVID-19 izloženi su većem riziku od lošeg ishoda bolesti nego inače zdrave osobe.

### EPILEPTIČNI NAPADAJI I EPILEPSIJA U ODRASLIH

Novonastali epileptični napadaji koji se javljaju tijekom COVID-19 posljedica su izravnog ili posrednog (hipoksija, VZO, poremećaj u ravnoteži acidobazne ravnoteže i/ili elektrolita) oštećenja SŽS-a sa SARS-CoV-2. Najčešća oštećenja su meningoencefalitis, moždani udar ili moždano krvarenje (obično kao posljedica antikoagulacijske terapije koju bolesnici sa SARS-CoV-2 uzrokovanim akutnim oštećenjem bubrežne funkcije (KNBF) obično u kombinaciji s izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (*extracorporeal membrane oxygenation, ECMO*)).

#### Tijek bolesti

Akutni simptomatski epileptični napadaji se definiraju kao napadi koji se pojave unutar 7 dana od akutnog oštećenja mozga, a iznimka je meningoencefalitis kod kojeg to razdoblje može biti dulje. Epileptični napadaji su rijetki (4), a mogu se očitovati subklinički, klinički ili u nizu tri ili više epileptičnih napada tijekom 30 minuta, bez uspostavljanja svjesnog stanja između napada (*status epilepticus*) (86,87).

U bolesnika s od ranije poznatom epilepsijom, a koji su se razboljeli od COVID-19, mogu se očekivati češći napadaji (88). Zbog toga im je važno osigurati redovnu opskrbu antiepileptičkim lijekovima i ambulantnu neurološku skrb.

#### Dijagnoza

U slučaju nejasnog poremećaja svijesti ili epileptičnog napada potrebno je učiniti EEG. Pri izvođenju pretrage u bolesnika sa sumnjom na COVID-19 ne smije se raditi hiperventilacija kako bi se spriječila kapljična infekcija medicinskog osoblja i spriječio destabilizirajući učinak na bolesnika. EEG s monitoriranjem ili bez monitoriranja rabi se za kontrolu učinkovitosti antiepileptičke terapije što je osobito korisno u slučaju nekonvulzivnog statusa. Nadalje, EEG je koristan za otkrivanje epileptogenih lezija i znakova povišenog in-

trakranijalnog tlaka (npr. kod encefalitisa, cerebralnog krvarenja ili akutnog ishemijskog moždanog udara).

Laboratorijske analize krvi, osim za opće testiranje bolesnika s COVID-19, rabe se za utvrđivanje serumске koncentracije antiepileptika u slučaju da se radi o bolesnicima s ranije poznatom epilepsijom, kao i za isključivanje drugih uzroka akutnih simptomskih napada kao što su poremećaj elektrolita i acido-bazne ravnoteže ili akutna opijenost. Ako se epileptični napadi javе kao posljedica infekcije sa SARS-CoV-2, potrebno je napraviti pretragu likvora da bi se potvrdio ili isključio meningoencefalitis (15-18).

Neuroslikovne pretrage (CT i MR) služe za pronalaženje epileptogenih žarišta i procesa u mozgu (encefalitis, akutni ishemijski moždani udar i moždano krvarenje)(15,17,18).

### Liječenje

Za liječenje bolesnika s akutnim simptomskim napadima i epileptičkim statusom rabe se, u skladu s postojećim preporukama, antiepileptički lijekovi (87,88). U epileptičkom statusu obično se prvo daju benzodiazepini. U slučaju pojedinačnih napadaja nakon kojih slijedi potpuni oporavak obično je dovoljno nastaviti liječenje brzo i široko djelujućim antiepileptičkim lijekom (89). Pri izboru antiepileptika u bolesnika s COVID-19 treba voditi računa o mogućim nuspojavama kao posljedici međusobne reakcije s drugim lijekovima.

KLJUČNE PREPORUKE
• Ako se pojave epileptični napadaji ili status u bolesnika s COVID-19, treba razjasniti radi li se o prvom epileptičnom napadaju ili o aktiviranju ranije poznate epilepsije
• U slučaju nejasnih poremećaja svijesti treba pomoću EEG-a otkriti i lokalizirati aktivnosti tipične za epilepsiju, te potvrditi ili isključiti nekonvulzivne epileptične napadaje.
• Liječenje epileptičnih napadaja ili epileptičkog statusa treba provoditi sukladno odgovarajućim smjernicama
• Pri odabiru lijeka treba uzeti u obzir kontraindikacije i interakcije antiepileptika s lijekovima koji se rabe u liječenju COVID-19
• U bolesnika s od ranije poznatim febrilnim konvulzijama u slučaju vrućice treba primijeniti nesteroidni protuupalni lijek.

### UPUTE ZA LIJEČENJE NEUROLOŠKIH BOLESNIKA IMUNOTERAPIJOM TIJEKOM PANDEMIJE S COVID-19

Na temelju relativno malog broja neuroloških bolesnika liječenih imunoterapijom, koji su oboljeli od COVID-19, vrlo je teško prosuditi je li liječenje tom vrstom lijekova povezano s većim rizikom infekcije s SARS-CoV-2 i/ili lošijim ishodom bolesti (90-92).

Posebno je zanimljiva skupina bolesnika s relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze (MS) za koji je odobreno više lijekova koji modificiraju tijek bolesti, a mogu se davati kontinuirano kao terapija održavanja [interferoni beta, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetilfumarat, natalizumab, modulatori S1P receptora (fingolimod) te okrelizumab] ili u svrhu imunorestrukcije (alemtuzumab i kladribin). Općenito se može smatrati kako su osim beta-interferona i glatiramer acetata svi ostali lijekovi koji modificiraju tijek bolesti u različitim stupnjevima povezani s rizikom od infekcije. Upravo ovaj povećani rizik od infekcija kod osoba s MS-om postao je vrlo aktualan zbog pandemije COVID-19. Međutim, epidemiološki izvještaji iz različitih zemalja za sada upućuju na nisku incidenciju infekcija COVID-19 (93,94). Potrebno je naglasiti kako trenutno ne znamo jesu li osobe s MS-om izložene povećanom riziku da dobiju COVID-19 ili da razviju teški oblik COVID-19 bolesti (92).

Za većinu ostalih bolesnika s neuroimunološkim bolestima koji primaju imunoterapiju također vrijedi neizvjesnost povećava li imunoterapija rizik od zaraze sa SARS-CoV-2 i/ili rizik od teškog oblika bolesti i/ili smrti nakon infekcije. Nacionalna i međunarodna neurološka društva razvila su smjernice, ali na nekoliko područja ne postoji konsenzus.

Ono oko čega postoji suglasnost jest da se tijekom pandemije COVID-19, početak, nastavak i optimizacija liječenja neuroimunološke bolesti koja zahtijeva imunoterapiju koja modificira bolest, treba temeljiti na značajkama osnovne bolesti, karakteristikama bolesnika i mišljenju liječnika. Općenito, odgađanje liječenja može imati za posljedicu lošu dugoročnu prognozu i trajni invaliditet (posebno kada se radi o vrlo aktivnim neuroimunološkim bolestima s nepopravljivim posljedicama). Na neka pitanja o primjeni imunoterapija koje modificiraju bolesti u kontekstu pandemije COVID-19 trenutno nije moguće odgovoriti na temelju spoznaja zasnovanih na dokazima ili čak na temelju konsenzusa, dok u vezi s nekim drugim pitanjima postoji visoka suglasnost (tablica 2). Prikupljanje podataka u registrima svih pacijenata s neuroimunološkom bolešću i infekcijom SARS-CoV-2 trebalo bi biti važan izvor za dobivanje bitnih informacija o ishodu bolesti i možebitnim promjenama u terapiji (13). Uz to, većina dostupnih informacija na ovom području odnosi se na MS, gdje su mnoga pitanja ostala bez odgovora i/ili o njima postoji ograničeni konsenzus (16,95,96) u odnosu na druga područja neuroimunologije (97). Ta se pitanja uglavnom odnose na nedoumice imaju li osobe s neuroimunološkim bolestima povećan rizik od teškog oblika COVID-19, koje pridružene bolesti mogu tome doprinijeti, kao i koje vrste lijekova treba ukinuti (ako je to moguće) u neuroimunoloških bolesnika s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 (13,16).

Dok ne saznamo odgovore na ova pitanja, neuroimunološka praksa tijekom pandemije COVID-19 temeljit će se na razumijevanju svojstava lijeka, poznavanju neuroimunološke i možebitnih popratnih bolesti i karakteristikama bolesnika.

Na tablici 2 prikazane su najčešće neurološke bolesti u kojima se koristi imunoterapija, kao i preporuke za njihovu primjenu u vrijeme COVID-19 pandemije.

Tablica 2.

*Pregled najčešće primjenjivanih imunoterapija za neurološke bolesti i odgovarajuće preporuke za njihovu primjenu u vrijeme pandemije COVID-19*

KLJUČNE PREPORUKE
• Rizik koji pandemija COVID-19 predstavlja za neurološke bolesnike koji primaju imunoterapiju nije još potpuno razvidan
• Pojedinci, nacionalna i međunarodna neurološka društva razvila su smjernice za liječenje neuroloških bolesnika imunoterapijom, koja su uglavnom sukladna, osim na nekoliko područja u kojima ne postoji konsenzus
• Prikupljanje podataka u registrima svih pacijenata s neuroimunološkom bolešću i infekcijom SARS-CoV-2 trebao bi biti važan izvor za dobivanje bitnih informacija o ishodu bolesti i možebitnim promjenama u terapiji
• Dok ne saznamo odgovore na otvorena pitanja, liječenje neuroimunoloških bolesnika u uvjetima COVID-19 pandemije zahtijeva primjenu prvog principa imunoterapije uzimajući u obzir čimbenike povezane s bolestima, pacijentima, liječnicima, okolišem i COVID-19
• U načelu preporuče se nastavak imunoterapije. Pri procjeni rizika kod svakog bolesnika treba uzeti u obzir pojedinačne čimbenike rizika kao što su dob, popratne bolesti i regionalna prevalencija COVID-19. Individualno treba procijeniti potrebu za promjenom terapije i/ili mogućnost produženja intervala između pojedinačnih doza lijeka
• Općenito, kortikosteroidi, iv. primjena imunoglobulina i terapijska izmjena plazme za liječenje akutnih neuroimunoloških bolesti mogu se primijeniti s malim rizikom u COVID-19 pandemiji
• U slučaju akutne infekcije SARS-CoV-2, odluku o produženju ili ukidanju imunoterapije treba temeljiti na prosudbi težine COVID-19, aktivnosti osnovne neurološke bolesti i prethodnom tijeku liječenja.

## L I T E R A T U R A

1. Huang C, Wang Y, Li X i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.

2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet] [citirano 19. siječanj 2021.]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19--11-march-2020>.

3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Koronavirus HR. [Internet] [citirano 20. siječanj 2021]. <https://www.koronavirus.hr/>

4. Mao L, Jin H, Wang M i sur. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6): 683-90.

5. Zirra A, Constatinescu CS. Neurological aspects of the COVID-19 pandemic. *Eur Neurol Rev* 2020; 15(1): 13-7.

6. Vonck K, Garrez I, Herdt VD i sur. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *Eur J Neurol* 2020; 27: 1578-87.

7. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology* 2020; 94: 809-10.

8. Moro E, Priori A, Beghi E i sur. The international EAN survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *Eur J Neurol* 2020; 27(9): 1727-37.

9. Bodro M, Compta Y, Sanchez-Valle R. Presentations and mechanisms of CNS disorders related to COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e923.

10. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T i sur. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 2020; 77(8): 1018-27.

11. Benussi A, Pilotto A, Premi E i sur. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology* 2020; 95(7):e910-20.

12. Xiong W, Mu J, Guo J i sur. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology* 2020;95: e1479-e87.

13. Kursukewitz C, Reddel SW, Bar-Or A, Wiendl H. Neurological immunotherapy in the era of COVID-19: looking for consensus in the literature. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 493-505.

14. Hartung HP, Aktas O. COVID-19 and management of neuroimmunological disorders. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 347-8.

15. Berlit P, Bösel J, Berlit GG i sur. Neurological manifestations of COVID-19: guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract* 2020;2:51.

16. von Oertzen TJ, Macerollo A, Leone MA i sur. EAN consensus statement for management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic. *Eu J Neurol* 2020; 0: 1-8.

17. The ABN Executive in association with subspecialist Advisory groups. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. [Internet] [citirano 2021 January 18]. [https://www.neural.org.uk/resource\\_library/association-of-british-neurologists-guidance-on-covid-19/](https://www.neural.org.uk/resource_library/association-of-british-neurologists-guidance-on-covid-19/)

18. FACT SHEET COVID-19 disease (SARS-CoV-2 virus) Sciensano 24 DECEMBER 2020, VERSION 7: 1-58. [Internet] [citirano 2021 January 18]. [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_fact\\_sheet\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf)

19. International MG/COVID-19 Working Group, Jacoba S, Muppudib S, Guidonc A i sur. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020; 412: 116083.

20. Yuki K, Fujiogi M, Kotosugiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020; 215: 108427.



21. Goenka A, Michael BD, Ledger E i sur. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 775-84.
22. Yshii L, Gebauer C, Bernard-Valnet R, Liblau R. Neurons and T cells: Understanding this interaction for inflammatory neurological diseases. *Eur J Immunol* 2015; 45(10): 2712-20.
23. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388: 717-27.
24. Benjamin LA, Allain TJ, Mzinganjira H i sur. The role of human immunodeficiency virus-associated vasculopathy in the etiology of stroke. *J Infect Dis* 2017; 216: 545-53.
25. Helms J, Kremer S, Merdji H i sur. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382: 2268-70.
26. Varatharai A, Thomas N, Ellul MA i sur. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. 2020; 7(10): 875-82.
27. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto i, Fernandez-Diaz E i sur. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19; the ALBACOVID registry. *Neurology* 2020; 95: e1060-70.
28. Kremer S, Anheim FLM, Merdji H i sur. Neurologic and neuroimaging findings in COVID-19 patients: A retrospective multicenter study. *Neurology* 2020; 95: e1868-82.
29. Paterson RW, Brown RL, Benjamin I i sur. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020; 143: 3104-20.
30. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT i sur. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology* 2020; 297: E232-5.
31. Cannac O, Martinez-Almoyna L, Hraiech S. Critical illness-associated cerebral microbleeds in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Neurology* 2020; 95: 498-9.
32. Husedžinović I, Šribar A. Akutno oštećenje bubrega u sepsi. U: Kes P i sur. Akutno oštećenje bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 225-37.
33. Baršić B. Akutno oštećenje bubrega u bolesnika s infektivnim bolestima. U: Kes P i sur. Akutno oštećenje bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 238-46.
- 34.
35. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in downtown Los Angeles. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 33.
36. Chaumont H, Etienne P, Roze E i sur. Acute meningoencephalitis in a patient with COVID-19. *Rev Neurol (Paris)* 2010; 176(6): 519-21.
37. Delamarre L, Gollion C, Grouteau G i sur. COVID-19-associated acute necrotising encephalopathy successfully treated with steroids and polyvalent immunoglobulin with unusual IgG targeting the cerebral fibre network *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(9): 104-6.
38. Li Y, Li M, Wang M i sur. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020; 5(3): 279-84.
39. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L I sur. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 19: 9-14.
40. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM i sur. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191(6): 145-7.
41. Yhagi S, Ishida K, Torres J i sur. SARS2-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke* 2020; 51: 2002-11.
42. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S i sur. Clinical characteristics of five young patients presenting with large-vessel stroke. *N Engl J Med* 2020; 14;382(20):e60.
43. Ellul MA, Benjamin L, Singh B i sur. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19(9): 767-83.
44. Zhang Y, Xiao M, Zhang S i sur. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382(17): e38.
45. Lushina N, Kuo JS, Shaikh HA. Pulmonary, cerebral and renal thromboembolic disease associated with COVID-19 infection. *Radiology* 2020; 296(3): e181-3.
46. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke* 2020; 15(4): 385-9.
47. Russi CS, Heaton HA, Demearschalk BM. Emergency medicine telehealth for COVID-19: minimize front-line provider exposure and conserve personal protective equipment. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 2065-8.
48. Zhao J, Hang L, Kung D i sur. Impact of the COVID-19 epidemic on stroke care and potential solutions. *Stroke* 2020; 51(7): 1996-2001.
49. Pop R, Quenardelle V, Hasiu A i sur. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke pathways – Insights from the Alsace region in France. *Eur J Neurol* 2020; 27(9): 1783-7.
50. Baracchini C, Pieroni A, Viaro F i sur. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci* 2020; 41: 1003-5.
51. van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: A shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol* 2015; 235(2): 277-87.
52. Puelles V., Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT i sur. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 590-2.
53. Schaller T, Hirschtuhl K, Burkhardt K i sur. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA* 2020; 323: 2518-20.
54. Moriguchi T, Harii N, Goto J i sur. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 55-8.



55. Zhao H, Shen D, Zhou H i sur. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; 19: 383-4.
56. Haehner A, Draf J, Drager S i sur. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2020; 82(4): 175-80.
57. Whitcroft KL, Hummel T. Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: A review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 145(9): 846-53.
58. Reden J, Mueller A, Mueller C i sur. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132(3): 265-9.
59. Alberti P, Beretta S, Piatti, M i sur. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(4): e741.
60. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S i sur. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382(26): 2574-6.
61. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B i sur. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176: 516-8.
62. Abdelnous L, Elther Abdalla M, Babiker S. COVID-19 infection presenting as motor peripheral neuropathy. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 1119-20.
63. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM i sur. Guillain-Barre syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol* 2020; 267(7): 1877-9.
64. Virani A, Rabold E, Hanson T i sur. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *ID Cases* 2020; 20: e00771.
65. Galan AV, delSez Saucedo P, Postigo FP, Paniagua EB. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Neurology* 2020; 35(4): 268-9.
66. Marta-Enguita J, Rubio-Baines I, Gaston-Zubimendi I. Fatal Guillain-Barre syndrome after infection with SARS-CoV-2. *Neurology* 2020; 35(4): 265-7.
67. Coen M, Jeanson G, Culebras Almeida LA i sur. Guillain-Barre syndrome as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Brain Behav Immun* 2020; 87(7): 111-2.
68. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S i sur. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020; 95(5): e601-5.
69. Dinkin M, Gao V, Kahan J i sur. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurologia* 2020; 95(5): 221-3.
70. Escalada Pellitero S, Garriga Ferrer Bergua L. Report of a patient with neurological symptoms as the sole manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Neurology* 2020; 35(4): 271-2.
71. Bašić Kes V, Kes P, Zavoreo I i sur. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 673-83.
72. Kes P, Bašić Kes V. Plasmapheresis in neurologic disorders. *Acta Clin Croat* 2000; 39: 237-45.
73. Kes P, Bašić Kes V, Bašić-Jukić N, Demarin V. Therapeutic plasma exchange in the neurologic intensive care setting recommendation for clinical practice. *Acta Med Croat* 2012; 51: 137-53.
74. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA i sur. Neuropathology of COVID-19: A spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol* 2020; 140(1): 1-6.
75. Zanin I, Saraceno G, Panciani PP i sur. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; 162(7): 1491-4.
76. Zhang T, Rodricks MB, Hirsch E. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *Neurocrit Care* 2020; <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01119-7>
77. Zhou F, Yu T, Du R i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1055-62.
78. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(7): 1618-20.
79. Suwanongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Curues* 2020; 12(4): e7561
80. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O i sur. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 2020; O: 1-2.
81. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med* 2020; 173(12): 1027-8.
82. Muppidi S, Guptill JT, Jacob S i sur. COVID-19 associated risk and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *Lancet Neurol* 2020; 19(12): 970-1.
83. Feras E, Tayyar R, Pathak K, Damiano C. Myasthenia gravis crisis triggered by COVID-19. *Chest J* 2020; 158(4) Suppl: 734A
84. Pati S, Goodfellow JA, Lyadurai S, Hilton-Jones D. Approach to critical illness polyneuropathy and myopathy. *Postgrad Med J* 2008; 84(993): 354-60.
85. Van Gassel RJJ, Baggerman MR, Vande Poll MCG. Metabolic aspects of the muscle wasting during critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2020; 23(2): 95-101.
86. Sole G, Salort-Campana E, Pereon Y i sur. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French RERare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176(6): 507-15.
87. Chen N, Zhou M, Dung X i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
88. Vollono C, Rollo E, Ramozzi M i sur. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19. A case report. *Seizure* 2020; 78: 109-12.

89. Lai SL, Hsu MT, Chen SS. The impact of SARS on epilepsy. The experience of drug withdrawal in epileptic patients. *Seizure* 2005; 14(8): 557-61.

90. Radna skupina Hrvatske lige protiv epilepsije, Hrvatskog neurološkog društva, Hrvatske udruge za epilepsiju, Hrvatskog društva za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju, Referentnog centra Ministarstva zdravstva za preoperativnu obradu bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom i Referentnog centra Ministarstva zdravstva za epilepsiju i konvulzivne bolesti razvojnog dobi. Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. [Internet] [citirano 30. siječanj 2021.]. [https://neuro-hr.org/Content/Documents/\\_smjernice-za-farmakolo%C5%A1ko-lije%C4%8Denje-epilepsije.pdf](https://neuro-hr.org/Content/Documents/_smjernice-za-farmakolo%C5%A1ko-lije%C4%8Denje-epilepsije.pdf)

91. Foerch C, Friedauer L, Bauer B i sur. Severe COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult Scler Rel Disord* 2020; 42: 102-80.

92. Ghajarzadeh M, Mirmosayyeb O, Barzegar M i sur. Favorable outcome after COVID-19 infection in a multiple sclerosis patient initiated on ocrelizumab during the pandemic. *Mult*

*Scler Rel Disord* 2020; 43: 102-22.

93. Habek M. Liječenje multiple skleroze za vrijeme COVID-19 pandemije. *Medicus* 2020; 29(2 COVID-19): 225-32.

94. Sormani M i Italian study group on C-iims. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2020; 19(6): 481-2.

95. Fan M, Qui W, Bu B i sur. Risk of COVID-19 infection in MS and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neuro Immunol Neuroinflamm* 2020; 7(5): e787.

96. Bašić Kes V, Zavoreo I, Trkanjec Z i sur. Osvremenjene smjernice za farmakološko liječenje oboljelih od multiple skleroze Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za neuroimunologiju i neurogenetiku. *Acta Med Croat* 2018; 72(3): 431-45.

97. Bašić Kes V i sur. Multipla skleroza. Zagreb: Medicinska naklada, 2020, 1-346.

98. Bašić Kes V i sur. Neuroimunologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015, 1-442.

## SUMMARY

### NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19: RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

Recommendations of the Croatian Society for Neuroimmunology and Neurogenetics, and the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association

V. BAŠIĆ KES<sup>1,2</sup>, V. SUPANC<sup>1</sup>, Z. TRKANJEC<sup>1</sup>, T. BREITENFELD<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup>, P. KES<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Centre Sestre milosrdnice, Department of Neurology, Zagreb, Croatia;

<sup>2</sup>Academy of Medical Sciences of Croatia, Zagreb, Croatia

Infection with the new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) leads to a previously unknown clinical picture, known as COVID-19 (COrona VIRUS Disease-2019) and was first described in the Hubei region of China. The SARS-CoV-2 pandemic has implications for all areas of medicine. It directly and indirectly affects the care of neurological diseases. SARS-CoV-2 infection may be associated with an increased incidence of neurological manifestations such as encephalopathy and encephalomyelitis, ischemic stroke and intracerebral hemorrhage, anosmia and neuromuscular diseases. Croatian Society for Neuroimmunology and Neurogenetics, and Croatian Society for Neurovascular Disorders of Croatian Medical Association (CMA) has developed guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19 neurological manifestations, based on the latest knowledge on the pathophysiology, clinical complications, diagnostic and therapeutic options, and harmonized them with the guidelines of other, predominantly European neurological societies.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, central nervous system, stroke, encephalitis, Guillian-Barre syndrome; anosmia. neuromuscular disease