

NEUROLOŠKA OČITOVANJA COVID-19

VANJA BAŠIĆ KES^{1,2}, NEVENA GRBIĆ¹, VIŠNJA SUPANC¹, IRIS ZAVOREO^{1,3},
LUCIJA ZADRO MATOVINA^{1,2}

¹Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska; ²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; ³Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Krajem 2019. god. otkrivena je nova bolest nazvana COVID-19 (od engl. *Corona Virus Disease-2019*). Bolest je uzrokovana novim koronavirusom SARS-CoV-2 (od engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), a s obzirom na brzo širenje od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) ubrzo je proglašena pandemija. Na početku pandemije ustanovljeno je da se COVID-19 osim dišnim simptomima može očitovati simptomima drugih organskih sustava. Između ostalog COVID-19 može se očitovati neurološkom simptomatologijom, a neurološki simptomi mogu se javiti i kao komplikacija COVID-19 te nakon preboljenja same bolesti. **Cilj:** nastojali smo prikupiti najnovije spoznaje o COVID-19 i neurološkim očitovanjima i komplikacijama. Također, željeli smo istaknuti i moguće razlike pri postavljanju dijagnoze i liječenja. **Metode:** Pretražili smo bibliografsku bazu podataka MEDLINE s ključnim riječima neurološki simptomi, komplikacije, COVID-19 sve do 2020. godine. **Rezultati:** Do sada su prema izvješću SZO ustanovljena 23 neurološka simptoma i 14 neuroloških dijagnoza. Prema podatcima SZO do sada je 1/3 hospitaliziranih bolesnika imala neurološke simptome. Kod bolesnika starijih od 66 godina najčešća je dijagnoza bila encefalopatija, a očitovala se agitacijom, smetenošću, delirijem te poremećajima stanja svijesti. Također, encefalopatija je bila pokazatelj lošijeg ishoda bolesti. Incidencija ishemijskih i hemoragijskih moždanih udara bila je veća kod COVID-19 pozitivnih bolesnika u odnosu na opću populaciju što se objašnjava proupalnim odgovorom i povećanom sklonosti koagulaciji tijekom bolesti. Prethodni čimbenici rizika za moždani udar kao što su pušenje, šećerna bolest i arterijska hipertenzija pridonose mehanizmu nastanka moždanog udara i lošijem ishodu. Manje učestali bili su neuromišićni poremećaji kao što su kljenut facijalnog živca i Gillian Barréov sindrom. Druge infektivne bolesti kao što je meningoencefalitis javljale su se rjeđe. Poremećaji mirisa i okusa obično bi se povukli unutar dva mjeseca. Dijagnostika i liječenje neuroloških očitovanja COVID-19 ne razlikuje se od uobičajenih postupaka. Nema specifičnog lijeka za liječenje neuroloških poremećaja tijekom COVID-19. Važno je napomenuti da bolesnici koji već imaju određenu neurodegenerativnu bolest i veći stupanj onesposobljenosti mogu imati lošiji ishod COVID-19. Također, kod dijela kroničnih neuroloških bolesti moguće je da se tijekom COVID-19 liječenje mora promijeniti. **Zaključak:** Tijekom pandemije neurolozi su se susreli i s različitim načinima reorganizacije bolničkog sustava liječenja neuroloških bolesnika, praćenja kroničnih neuroloških bolesnika, liječenja kroničnih bolesnika zbog pandemije te hitnih neuroloških stanja kod COVID-19 pozitivnih bolesnika. Zato je neurološka struka morala reorganizirati i osigurati neurološku dijagnostiku i liječenje za ostale bolesnike.

Ključne riječi: COVID-19, očitovanja, simptomi, liječenje, komplikacije

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
Klinika za neurologiju
KBC Sestre milosrdnice
Vinogradska cesta 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kesvanja@gmail.com

UVOD

Krajem 2019. godine u Narodnoj Republici Kini pojavila se bolest dišnog sustava uzrokovana novim koronavirusom (SARS-CoV-2). Do tada nepoznata bolest nazvana je COVID-19 (od engl. *Coronavirus Disease-*

se-2019). S obzirom da se radi o virusu koji se širi dišnim putem, bolest se brzo širila pa je tako početkom ožujka 2020. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila pandemiju. Kasnije je ustanovljeno da se bolest može očitovati i simptomima drugih organskih sustava. Klasičan prikaz bolesti uključivao je oslabljeni

osjet mirisa i okusa, kašalj i rjeđe proljev. Jedan dio bolesnika očitovao se blažom kliničkom slikom, a kod drugog dijela bolesnika klinička slika je uključivala upalu pluća, dišno i srčano zatajivanje, posljedično višestruko zatajivanje organa i smrt. Osim navedenog, medicinska zajednica u cijelom svijetu susrela se s bolesti nepoznatog tijeka i s nepoznatim komplikacijama te je brzo bilo potrebno organizirati zbrinjavanje bolesnika koji su bolovali od COVID-19. Usporedno je na ovu temu objavljen i veliki broj znanstvenih istraživanja. Ubrzo je primijećeno da veliki dio bolesnika, neovisno o dišnim simptomima, pokazuje i neurološku simptomatologiju. Neurološki simptomi mogu se pojaviti i kod hospitaliziranih bolesnika i kod onih na kućnom liječenju. Osim toga, neurološki simptomi se mogu javiti tijekom, ali i nakon akutne bolesti COVID-19 (sindrom post-COVID-19). Raspon neuroloških simptoma varira od blažih (npr. poremećaj mirisa i okusa) do težih (encefalopatija). Ovdje iznosimo neurološke manifestacije COVID-19 i njihovo daljnje praćenje i liječenje (1).

NEUROLOŠKI SIMPTOMI I COVID-19

Smatra se da akutna faza COVID-19 traje do 4 tjedna, a neurološki simptomi koji se mogu javiti tijekom bolesti uključuju: glavobolju, vrtoglavicu, poremećaj okusa i mirisa, delirij, moždani udar, komu, epileptične napadaje i Guillain-Barréov sindrom (GBS). Kod određenih bolesnika dio simptoma može trajati dulje od 12 tjedana. Tada govorimo o tzv. post-COVID-19 sindromu. S obzirom na raznolikost neurološke simptomatologije SZO je pokušala objediniti prikaze bolesnika i objavljenu literaturu o tom sindromu. Razumije se da se ti podatci stalno mijenjaju, ali dobiven je približni dojam neuroloških očitovanja COVID-19. Prema podacima SZO analizirano je ukupno 145 721 bolesnika s akutnim COVID-19. Kod svih bolesnika je bolest COVID-19 bila potvrđena putem RT - PCR testa (od engl. *real time reverse transcription polymerase chain reaction*). Većinom se radilo o hospitaliziranim bolesnicima (86 %). Opisana su 23 akutna neurološka simptoma (tablica 1) i 14 neuroloških dijagnoza (tablica 2) (2,3). Prema podacima istraživanja kod jedne trećine bolesnika bila su prisutna neurološka očitovanja, a kod jednog na 50 bolesnika došlo je do razvoja moždanog udara. Kod bolesnika starijih od 60 godina, najčešća neurološka dijagnoza bila je akutno smeteno stanje/delirij (3). Kod bolesnika starijih od 60 godina prisutnost neurološke bolesti bila je povezana sa značajno povišenom smrtnosti. U svim dobnim skupinama vjerojatnost pojave akutnog smetene stanja/delirija, moždanog udara, epileptičnog napada i poremećaja pokreta povećavala se s težinom kliničke slike COVID-19. Poremećaji okusa i mirisa bili su sta-

tistički značajno povezani s blažom kliničkom slikom. Ograničavajuće kod sakupljanja gornjih podataka bila je nedostatnost podataka o bolesnicima koji nisu bili hospitalizirani.

Tablica 1. Neurološki simptomi u COVID-19.

Simptom	Postotak prevalencije (%)	95% CI (%)
Znakovi kortikospinalnog oštećenja*	65	58-71
Agitacija	45	3-93
Umor	32	30-35
Mialgija ili umor	31	25-37
Poremećaj okusa	21	15-29
Mialgija	20	18-23
Poremećaj okusa ili mirisa	19	13-25
Glavobolja	18	10-28
Glavobolja i vrtoglavica	13	12-15
Akutno smeteno stanje/delirij	12	8-17
Poremećaj stanja svijesti	11	7-16
Vrtoglavica	7	5-8
Tinitus	7	1-10
Poremećaj vida	5	1-9
Poremećaj sluha	4	1-5
Poremećaj osjeta	3	1-5
Kognitivni poremećaj	2	0-5
Lezija moždanog živca	2	0-8
Hemiplegija/pareza	2	0-10
Neuralgija	1	0-3
Epileptični napad	1	0-2
Ataksija	1	0-2

*hiperrefleksija, klonus i bilateralni ekstenzorni plantarni odgovor

Preuzeto i modificirano prema: WHO. [Internet]. Neurology and COVID-19: Scientific brief. c 2021-09 [cited 17 Jan 22]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Neurology-2021.1>

Tablica 2. Neurološke dijagnoze u COVID-19.

Dijagnoza	Postotak prevalencije (%)	95% CI (%)
Neuropsihijatrijski poremećaji	24	2-61
Lezija skeletnog mišića*	5	1-12
Miopatija**	2	0-4
Moždani udar	2	1-2
Ishemijski moždani udar/TIA***	1	1-2
Poremećaj pokreta	1	0-1
CIN/polineuropatija****	1	0-2
Epileptični status	1	0-5
Hemoragijski moždani udar	0,31	0,15-0,50
Encefalitis	0,30	0-1
Guillain-Barreov sindrom	0,28	0-1
Parainfektivni radikulitis	0,23	0-1
Cerebralna venska tromboza	0,12	0-2
Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES)	0,12	0.02-0.27

*praćena povišenom kreatin kinazom i rabdomiolizom; **uključuje CIN, PRES i tranzitornu ishemijsku ataku; *** TIA tranzitorna ishemijska ataka, **** CIN-critical illness myopathy

Preuzeto i modificirano prema: WHO. [Internet]. Neurology and COVID-19: Scientific brief. c 2021-09 [cited 17 Jan 22]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Neurology-2021.1>

Osim akutnih neuroloških očitovanja opisivane su i neurološka post-COVID-19 očitovanja. Prema SZO retrospektivno je analizirano 1733 COVID-19 bolesnika otpuštenih s bolničkog liječenja. Kod 19,6 % bolesnika bili su prisutni neurološki simptomi post-COVID-19 sindroma. Najčešće su kod bolesnika bili prisutni: umor ili slabost mišića (63 %), smetnje spanjanja (26 %), anksioznost i depresija (23 %) te smetnje hoda (24 %). Druga prospektivna studija uspoređivala je COVID-19 pozitivne bolesnike koji su bili liječeni u jedinici intenzivnog liječenja i bolesnike koji su bili na kućnom liječenju. Najučestaliji simptomi nakon otpusta bili su amnezija (30 %), disegzekutivni sindrom (33 %), ataksija (11 %) i tetrapareza (18 %) (3,4). Ono što je važno napomenuti je to da su podatci o neurološkim komplikacijama nakon preboljelog COVID-19 ograničeni jer je bilo teško pratiti ishod svih otpuštenih bolesnika, a posebno je teško bilo pratiti ishode asimptomatskih bolesnika (4). Također, određeni bolesnici s već prilježim neurološkim bolestima (npr. moždani udar i demencija) bili su pod povećanim rizikom od težeg ishoda COVID-19, a kod određenih neuroloških bolesti može doći do pogoršanja zbog

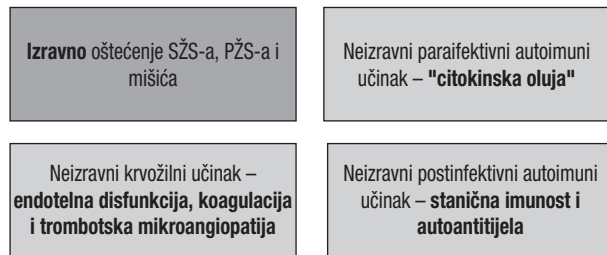
COVID-19 te posljedično do težeg i/ili smrtnog ishoda. Prema podacima SZO od neuroloških bolesti najveća prevalencija za teži ishod zbog COVID-19 bila je kod cerebrovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti (3,5,6).

PATOGENEZA NASTANKA NEUROLOŠKOG OŠTEĆENJA

Smatra se da je mehanizam nastanka neuroloških oštećenja zbog COVID-19 uzrokovan izravnim učinkom virusa i neizravnim, sistemskim odgovorom organizma na infekciju (7). Mehanizmi neizravnog puta uključuju oštećenje središnjeg (SŽS) i perifernog živčanog sustava (PŽS) te oštećenje mišića. Patogeneza oštećenja neizravnim putem može biti uzrokovana: krvožilnim putem, paraupalnim autoimunim putem (tzv. "citokinska oluja") i postinfektivnim autoimunim procesom koji podrazumijeva stvaranje protutijela (sl. 1.). Smatra se da virus dolazi do SŽS-a hematogenim ili olfaktornim putem te se kasnije umnožava u SŽS-u. U prilog tome idu analize u kojima je virus pronađen u moždanom deblu, produljenoj moždini i respiratornim centrima te na mjestima izlazišta moždanih živaca. Naime, autopsije bolesnika umrlih od COVID-19 i akutnog respiratornog zatajenja prikazale su hipereimiju i edem te degeneraciju tkiva u području produljene moždine. Nadalje, različiti imunomodulatorni učinci započinju produkciju protutijela na glijalne stanice i neurone što dovodi do para- i post-upalnog zbivanja. Smatra se da tada dolazi i do interakcije između dišnog sustava. Sve to dovodi i do hipoksije koja je između ostalog uzrokovana dodatno središnjim mehanizmima živčanog sustava. Slijedom dolazi i do pogoršanja dišne funkcije te hipoksičnog oštećenja mozga (7,8). Osim navedenog pretpostavljeno je da se pojedini koronavirusi mogu sinaptički širiti s kemo- i mehanoreceptora u plućima u područje produljene moždine (9).

Periferni živčani sustav može biti zahvaćen direktnim i indirektnim imunološkim odgovorom. Virus se veže za receptor angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE 2) što mu omogućava ulazak u stanice. ACE je enzim koji konvertira angiotenzin II u angiotenzin I. ACE je izražen na stanicama mišića te kad se SARS-CoV-2 veže na mišićne stanice dolazi do promjene regulacije ACE 2 i pretjerane reakcije renin-angiotenzin-puta što rezultira oksidativnim stresom i širenjem krvnih žila (1,2). Također, kada se SARS CoV-2 veže na ACE dolazi do oštećenja krvožilnog endotela što dovodi do srčanih i cerebrovaskularnih poremećaja (8). Bolesnici na intenzivnoj njezi često razviju znakove citokinske oluje koja se klinički prezentira vrućicom, povišenim upalnim biljezima (D-dimer, feritin)

i povišenim proupalnim citokinima (IL 6, TNF alfa). Proupalni citokini klinički dovode do pojave smetenosti i poremećaja stanja svijesti. Osim toga, proupalno stanje dovodi do pojave sklonosti trombozama (7,8).



Sl. 1. Patogeneza neurološkog oštećenja u COVID-19

Preuzeto i modificirano prema: Leven Y, Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 - an approach to categories of pathology. *Neurol Res Pract* 2021; 26;3(1):39.

ENCEFALOPATIJA

Encefalopatija je poremećaj stanja ili sadržaja svijesti koji može biti uzrokovan izoliranom ili potpunom zahvaćenošću mozga (10). Kod bolesnika pozitivnih na COVID-19 encefalopatija je bila učestala kod onih koji su bili liječeni na intenzivnoj njezi. Smatra se da encefalopatija može biti prvi početni simptom COVID-19. Prema jednom istraživanju kod 28 % bolesnika kod kojih je postavljena dijagnoza COVID-19, 28 % ih je kao početni simptom imalo encefalopatiju. Encefalopatija je bila prisutna kod 31,8 % hospitaliziranih bolesnika. Bolesnici s encefalopatijom bili su stariji od 66 godina u odnosu na one bolesnike kod kojih nije bila prisutna encefalopatija, imali su kraće vrijeme od početka bolesti do hospitalizacije, češće su to bili muškarci, a pri prijmu su imali već postojeće rizične faktore za moždani udar (postojeća neurološka bolest, tumorska bolest, cerebrovaskularna bolest, kronična bubrežna bolest, šećerna bolest, zatajenje srca, arterijska hipertenzija i pušenje) (8,11).

Neuroradiološkim prikazom, magnetskom rezonancijom (MR) mozga i/ili kralježnice kod COVID-19 encefalopatije prikazani su različiti nespecifični znakovi: klasični znakovi ishemijskog i hemoragičnog moždanog udara, leptomeningealna imbibicija, poremećaji u tehnici snimanja FLAIR (od engl. *fluid attenuated inversion recovery*), oštećenja medijalnog temporalnog režnja, difuzne lezije bijele tvari, citoksične lezije bijele tvari (8,12).

Encefalopatija COVID-19 može se očitovati različitim kliničkom slikom: delirijem, somnolencijom te poremećajem stanja svijesti. Mogu se pojaviti znakovi oštećenja kortikospinalnog puta (povišeni refleksi, ekstenzorni plantarni odgovor) ili epileptične atake (8).

Što se dijagnostičkog pristupa tiče, kod bolesnika s encefalopatijom potrebno je uvijek isključiti encefalopatiju uzrokovanu hipoksijom, lijekovima te toksičko-metaboličkim uzrocima. U slučaju prisutnog fokalnog ili lateralizirajućeg neurološkog deficita potrebno je učiniti slikovne pretrage (MR mozga i/ili kralježnice), elektroencefalogram (EEG) u svrhu prikaza mogućih subkliničkih epileptičnih napadaja i lumbalnu punkciju u svrhu isključivanja infekcije SŽS-a.

Liječenje encefalopatije kod COVID-19 ne uključuje nužno kortikosteroidnu ili imunomodulatornu terapiju. Za sada nema jasnih dokaza da kortikosteroidna terapija ili imunomodulatorna terapija pomaže kod COVID-19 encefalopatije.

Prognoza kod COVID-19 bolesnika s encefalopatijom je loša. Jedna trećina bolesnika ostane nakon otpusta subjektivno kognitivno oštećena (8).

CEREBROVASKULARNE BOLESTI

Incidencija ishemijskog moždanog udara povećana je kod COVID-19 pozitivnih bolesnika te je prema nekim podacima varirala od 0,4 do 2,7 %. Incidencija hemoragijskog moždanog udara varirala je od 0,2 do 0,9 %. Incidencija tromboze venskih sinusa iznosila je 0,08 % (13).

Općenito se smatra da COVID-19 pridonosi povećanom riziku za moždani udar. Kod srednje teške kliničke slike rizik od COVID-19 iznosio je <1 %, a kod bolesnika na intenzivnom liječenju 6 %. Najčešće do moždanog udara dolazi nakon jednog do tri tjedna od početka simptoma COVID-19.

Rizični čimbenici za moždani udar uključuju ranije poznate rizične čimbenike za moždani udar, a to su: arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, atrijska fibrilacija i šećerna bolest.

Smatra se da su ishemijski moždani udari bili nepoznatog uzroka (kriptogeni) što je vjerojatno posredovano dodatnim mehanizmima povećane sklonosti koagulaciji i proupalnom odgovoru koji su prisutni zbog COVID-19.

Povećana sklonost koagulaciji i proupalno stanje za vrijeme infekcije COVID-19 dokazani su na temelju povišenih vrijednosti D-dimera u prvih nekoliko tjedana trajanja bolesti. Opisani su porast slučajeva tromba u aorti, karotidnoj i bazilarnoj arteriji. Pokazana je i povećana učestalost reokluzije nakon mehaničke trombektomije. Sljedeći mehanizam nastanka moždanog udara uključuje kardioemboliju. Smatra se da kardioembolija može uzrokovati ishemijski mož-

dani udar na izravan način zbog miokarditisa ili zbog poremećenog upalnog odgovora organizma.

Hemoragijski moždani udar primijećen je u slučaju kada nastane kao sekundarna hemoragizacija zbog neprepoznatog ishemijskog moždanog udara u 0,9 % slučajeva. Zamijećeni su i slučajevi spontanog intracerebralnog i subarahnoidnog krvarenja zbog koagulopatije i antikoagulacije (8, 12).

U dijagnostičkom pristupu važno je naglasiti da je svakog bolesnika sa sumnjom na moždani udar na početku pri prijmu potrebno testirati na SARA-CoV-2 neovisno o simptomima. Bolesnik može biti asimptomski nosilac što je kasnije organizacijski važno za daljnji smještaj i/ili izolaciju bolesnika. Potrebno je držati se važećih smjernica za liječenje moždanog udara i ne odgađati laboratorijsku i hitnu slikovnu dijagnostiku. Što se liječenja tiče potrebno je provesti trombolizu i/ili mehaničku trombektomiju u skladu s važećim lokalnim smjernicama (1,8).

Daljnja dijagnostička obrada tijekom hospitalizacije ne smije se razlikovati u odnosu na bolesnike koji ne boluju od COVID-19. Nakon akutnog liječenja važno je uvesti ranu antitrombotsku terapiju u dozama sukladno važećim smjernicama. Ono što je važno imati na umu je da je rizik za naknadno krvarenje nešto veći kod COVID-19 pozitivnih bolesnika. Kod bolesnika kod kojih je ustanovljena fibrilacija atrijske potrebu je uvesti antikoagulantnu terapiju u punoj dozi. Ranije se mislilo da liječenje bolesnika ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora može pridonijeti težim ishodima, no pokazano je da nema kontraindikacija za njihovu primjenu te se oni mogu nastaviti primjenjivati u važećim indikacijama. U sekundarnoj prevenciji važan je nastavak antitrombotske terapije te prevencija rizičnih faktora.

Što se prognoze tiče, pokazano je da su bolesnici s moždanim udarom i COVID-19 imali veći neurološki deficit, a mortalitet i neurološka osposobljenost bili su veći kod bolesnika s COVID-19 u odnosu na bolesnike koji nisu bolovali od COVID-19 (14).

Samo saznanje da hitan bolesnik boluje od COVID-19 ne bi trebalo mijenjati pristup u dijagnostici i liječenju akutnog moždanog udara već bi u hitnoj službi organizacijski trebale postojati prostorije za izolaciju i pravodobno i pravovremeno zbrinjavanje COVID-19 pozitivnih bolesnika.

NEUROMIŠIĆNE BOLESTI

Pojava neuromišićnih bolesti kao što je Guillain-Barréov sindrom (GBS) opisivana je nakon infek-

cije COVID-19, premda je nepoznata njihova točna povezanost i učestalost (15). Većina bolesnika s GBS i COVID-19 prezentirala se progresivnom mišićnom slabošću koja se razvijala nakon jednog do četiri dana. Razmak od početka same bolesti i razvoja mišićne slabosti bio je između 5 do 16 dana (16). U međunarodnoj studiji IGOS (od engl. *International GBS Outcome Study*) navedeno je da se 73 % bolesnika prezentiralo senzomotornim simptomima, a kod 64 % bolesnika bila je prisutna kljenut facijalnog živca. Ističe se mogućnost da GBS kod COVID-19 pozitivnih bolesnika ima progresivniju težu kliničku sliku s potrebama mehaničke ventilacije. Za sada je još nedovoljno dokazano je li veća potreba za mehaničkom ventilacijom bila zbog upale pluća ili GBS (15,16).

Kod bolesnika s progresivnom slabošću ekstremiteta i smetnjama respiracije koje nisu potvrđene radiološkim pretragama pluća uvijek treba pomisliti na GBS. Ostali dijagnostički kriteriji za GBS se ne razlikuju od postojećih kriterija za GBS. U likvoru je prisutna odsutnost leukocita uz povišene proteine. Sinteza intratekalnog imunoglobulina oligoklonskih vrpci nije tipičan nalaz. Elektromiografija (EMNG) pokazuje ili aksonalnu varijantu GBS ili demijelinizacijsku varijantu. MR kralježnice može prikazati imbibiciju korjenova.

Što se liječenja tiče, preporučuje se intravenska primjena imunoglobulina (0,4 mg/kg tjelesne težine) ili terapijska izmjena plazme (1,8).

Od ostalih neuromišićnih bolesti mogu se javiti izolirane neuropatije ili neuropatije koje zahvaćaju više živaca (kljenut facijalnog živca, okulomotorne neuropatije, neuropatije vagusa, akcesornog živca, lezija hipoglosusa, različite neuropatije kranijalnih živaca i sl.). Oštećenja mišića mogu se prezentirati povećanjem kreatin kinaze (CK) u serumu, mijelitisom te umorom. Na kraju infekcije COVID-19 opisana je polineuropatija kritične bolesti, tzv. "*critical illness neuropathy*" te miopatija kritične bolesti. Sama neuropatija i miopatija koje nastaju u jedinicama intenzivnog liječenja povezane su s komplikacijama (sepsa, hiperglikemija i višestruko zatajivanje organa), parenteralnom prehranom te primjenom određenih sedativa, anestezika i mišićnih relaksansa, a incidencija se povećava s povećanjem trajanja liječenja u jedinici intenzivnog liječenja te težinom bolesti. Klinički je kod bolesnika prisutna atrofija i slabost mišića, a laboratorijski vrijednosti CK mogu biti povišene. Liječenje se sastoji od primjene plazmafereze i/ili imunoglobulina.

Na posljeticu, opisani i su i slučajevi oštećenja perifernih živaca zbog lošeg namještanja bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja (17).

POREMEĆAJI MIRISA I OKUSA

Simptomi poremećaja mirisa često su početna prezentacija COVID-19. Gubitak mirisa/smanjen osjet mirisa i poremećaji okusa mogu se pojaviti iako nema prisutne nosne kongestije, a rijetko su izolirano prisutni kao jedini simptom. Prema određenim podacima javljaju se u 80 % bolesnika (18). Kao prvo u nosnoj šupljini su prisutne visoke koncentracije virusa te posljedično dolazi do upale njušnih živaca i receptora. Studije su pokazale i veliki broj ACE receptora na jeziku (u odnosu na gingivu i sluznicu obraza) na koje se SARS-CoV-2 veže. Slikovne MR pretrage prikazale su različita oštećenja olfaktornih bulbosa. Različite studije pokazale su da gubitak mirisa traje u prosjeku 8 dana; 83 % bolesnika oporavilo se u prosjeku nakon 37 dana nakon početka simptoma, a 84 do 96 % bolesnika u razdoblju 4 do 8 mjeseci od gubitka mirisa (8,19).

EPILEPSIJA

Opisani su slučajevi epileptičnih napadaja i epileptičnog statusa zbog COVID-19. Smatra se da do epileptičkog napadaja tijekom COVID-19 dolazi zbog izravnog ili neizravnog djelovanja virusa (hipoksija, poremećaj acidobazne ravnoteže i/ili elektrolita) (1). Naime, u jednoj studiji opisano je 40 % bolesnika oboljelih od COVID-19 koji ranije u anamnezi nisu bolovali od epilepsije ili druge neurološke bolesti (8,20). U rijetkim slučajevima epileptički napad bio je početni simptom COVID-19. Opisivani su rijetki, ali mogući slučajevi epileptičkog statusa (8,21). Liječenje epileptičnog napadaja i epileptičnog statusa treba provoditi prema važećim smjernicama vodeći se ciljem zaustavljanja napadaja što prije. Lijekovi prve linije uključuju diazepam i lorazepam. Primjena antiepileptika druge i treće linije podrazumijeva antiepileptike širokog spektra te hitan bolnički nadzor i bolničko zbrinjavanje (1).

AKUTNI DISEMINIRAJUĆI ENCEFALOMIJELITIS (ADEM)

Akutni diseminirajući encefalomijelitis (ADEM) je rijetka akutna demijelinizacijska bolest koja se najčešće javlja nakon infekcije ili cijepljenja. Obično je bolest jednofaznog tijeka, a klinička slika varira od žarišnih neuroloških ispada do pojave encefalopatije. Bolest je karakterizirana demijelinizacijskim lezijama bijele tvari, leđnoj moždini i bazalnim ganglijima uz moguću imbibiciju kontrasta. U likvoru mogu biti prisutni povišeni proteina te rijetko poliklonske vrpce. Kod sumnje na ADEM važno je diferencijalno dijagnostički razmišljati i o drugim demijelinizacijskim bolestima (1).

Do sada je opisano nekoliko slučajeva s kliničkom i slikovnom slikom ADEM-a kod COVID-19 pozitivnih bolesnika. Bolest je uključivala mijelitis sa zahvaćenošću mozga ili bez nje. Opisani su i slučajevi hemoragičnog encefalomijelitisa. Pokušano je liječenje visokim dozama kortikosteroida, intravenskih imunoglobulina i/ili izmjenom plazme s različitim prognozama.

Za sada se kod ADEM-a preporuča primjena pulsne kortikosteroidne terapije (1-2 g/dan) u trajanju 3 do 5 dana, a ako ne dođe do poboljšanja, primjenjuju se imunoglobulini (0,4 g/kg/tjelesne težine) ili terapijska izmjena plazme (1,8).

MENINGOENCEFALITIS

Kod COVID-19 infekcije u rijetkim slučajevima opisivani su virusni i autoimuni encefalitis. Klinička slika većinom je uključivala glavobolju, umor i vrućicu. Opisivani su slučajevi mogućih meningoencefalitisa kod kojih SARS-CoV-2 nije dokazan ili je nalaz bio lažno negativan. Bolesnici su uspješno reagirali na terapiju kortikosteroidima, terapiju izmjenom plazme i/ili intravenskim imunoglobulinima (1,22).

ČIMBENICI RIZIKA ZA TEŽI OBLIK COVID-19

Šećerna bolest, arterijska hipertenzija i pušenje pridonose lošijem ishodu COVID-19 tako da bolesnici koji već na početku bolesti imaju rizične faktore podložniji i samom lošijem ishodu. Također, smatra se da bolesnici koji od ranije boluju od ostalih srčanokrvožilnih bolesti imaju lošiji ishod. Bolesnici koji na početku bolesti imaju poznatu lošiju srčanu ili plućnu funkciju, neuromišićnu bolest, bulbarnu slabost ili veću neurološku onesposobljenost (npr. bolesnici koji boluju od amiotrofične lateralne skleroze, multiple skleroze) mogu također imati lošiji ishod nakon COVID-19 infekcije (8).

ZAKLJUČAK

Zaključno možemo reći da je povezanost SARS-CoV-2 s neurološkim sustavom nedvojbeno. Dio bolesnika s COVID-19 i neurološkom simptomatologijom bio je prepoznat već na početku. Pandemija COVID-19 nedvojbeno je promijenila način rada i organizaciju medicinske zajednice. Tako su se i neurolozi susreli s različitim načinima reorganizacije bolničkog sustava liječenja neuroloških bolesnika, praćenja kroničnih neuroloških bolesnika, liječenja kroničnih bolesnika zbog pandemije te liječenja hitnih neuroloških stanja kod COVID-19 pozitivnih bolesnika. Velik dio etiolo-

gije, patogeneze i liječenja neuroloških bolesti ostaje i dalje neistražen te zahtijeva trajno praćenje i edukaciju.

L I T E R A T U R A

1. Bašić Kes V, Supanc V, Trkanjec Z i sur. Neurološke manifestacije COVID-19: Preporuke za dijagnostiku i liječenje. *Acta Med Croatica* 2020; 74: 385-98.
2. Misra S, Kolappa K, Prasad M i sur. Frequency of neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 350 studies. *Neurology* 2021; 97(23): 2269-81.
3. WHO. [Internet]. Neurology and COVID-19: Scientific brief. c 2021-09 [cited 17 Jan 22]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Neurology-2021.1>
4. Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM i sur. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol* 2021 268(9): 3086-3104.
5. Kubota T, Kuroda N. Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 200: 106349.
6. Sellner J, Jenkins TM, von Oertzen TJ i sur. A plea for equitable global access to COVID-19 diagnostics, vaccination, and therapy: The NeuroCOVID-19 Task Force of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2021; 28(11):3849-55.
7. Leven Y, Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 - an approach to categories of pathology. *Neurol Res Pract* 2021; 26(3): 39. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00138-9>.
8. Elkind M SV, Cucchiara B, Korálnik IJ. COVID-19. [Internet]. UpToDate. Neurologic complications and management of neurologic conditions. c2021-10 [cited 17 Jan 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions?search=neurology%20and%20covid-19&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Jasti M, Nalleballe K, Dandu V i sur. A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *J Neurol* 2021; 268(6): 2007-12.
10. Erkinen MG, Berkowitz AL. A Clinical Approach to diagnosing encephalopathy. *Am J Med* 2019; 132 (10):1142-7.
11. Liotta EM, Batra A, Clark JR i sur. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 2221.
12. Lin E, Lantos JE, Strauss SB i sur. Brain Imaging of Patients with COVID-19: Findings at an Academic Institution during the height of the outbreak in New York City. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41: 2001.
13. Mao L, Jin H, Wang M i sur. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683.
14. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G i sur. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke* 2020; 51: 254.
15. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C i sur. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2021; 144: 682.
16. Luijten LWG, Leonhard SE, van der Eijk AA i sur. Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study. *Brain* 2021; 144: 3392.
17. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology* 2020; 94: 959.
18. Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalence of olfactory dysfunction in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis of 27,492 patients. *Laryngoscope* 2021; 131: 865.
19. Renaud M, Thibault C, Le Normand F i sur. Clinical Outcomes for Patients with Anosmia 1 Year After COVID-19 Diagnosis. *JAMA* 2021; 4:e2115352.
20. Asadi-Pooya AA, Kouhanjani MF, Nemati H i sur. A follow-up study of patients with COVID-19 presenting with seizures. *Epilepsy Behav* 2021; 122:108207.
21. Dono F, Nucera B, Lanzzone J i sur. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2021; 118: 107887.
22. Korálnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A global threat to the nervous system. *Ann Neurol* 2020; 88: 1.

SUMMARY

COVID-19 AND NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS

V. BAŠIĆ KES^{1,2}, N. GRBIĆ¹, V. SUPANC¹, I. ZAVOREO^{1,3}, L. ZADRO MATOVINA^{1,2}

¹Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Zagreb, Croatia; ²School of Dental Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia; ³Faculty of Kinesiology, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Introduction: At the end of 2019, a new disease called COVID-19 was discovered. The disease was caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. Due to its rapid spread, a global pandemic was soon declared by the World Health Organization (WHO). At the beginning of the pandemic, it was established that COVID-19 usually presented with respiratory symptoms but that it could also be presented with symptoms of other organs. COVID-19 can be manifested by neurological symptoms. Neurological symptoms can also occur as a complication due to COVID-19 and persist long after the disease has been overcome. **Aim:** We aimed to analyze scientific papers on neurological manifestations and complications in COVID-19 positive patients. We also wanted to highlight the possible differences in neurological diagnosis and treatment strategies. **Methods:** We searched MEDLINE database using the following key features: "neurological manifestations", "neurological symptoms" and "COVID-19" back to the year 2020. **Results:** According to a WHO report, 23 neurological symptoms and 14 neurological diagnoses have been described so far. One-third of hospitalized patients had neurological symptoms. Encephalopathy was the most common neurological condition in patients older than 66 years. Those patients presented with different symptoms including agitation, delirium, and consciousness disorders. According to some studies, encephalopathy was also a predictor of poor outcome. The number of cases of strokes (ischemic and hemorrhagic) was higher in COVID-19 positive patients than usual. This fact is explained by the tendency to a hypercoagulable state and proinflammatory process while having COVID-19. Also, a great number of patients have already had some risk factors (smoking, hypertension, diabetes mellitus), which contributed to the pathogenesis of stroke and also poorer outcomes. Less often neurological manifestations include neuromuscular disorders such as Guillain-Barré syndrome and facial palsy. Guillain-Barré syndrome mostly presented with sensorimotor manifestations. Other infective diseases such as meningoencephalitis occurred in rare cases. Hyposmia, anosmia, and dysgeusia occurred in most cases but resolved mostly within two months of infection. The diagnosis and treatment of neurological manifestations caused by COVID-19 do not differ from the usual diagnostic methods and treatment strategies. There is no specific drug to be used during COVID-19 infection and certain neurological diagnoses. Important information is that patients who already have certain neurodegenerative diseases and a higher degree of neurological disability may have worse outcome while having COVID-19. Also, in several neurological patients with a pre-existing neurological diagnosis, the strategy and treatment of the underlying neurological disease had to change depending on whether or not the person had COVID-19. **Conclusion:** In conclusion, during the pandemic, neurologists met with different ways to reorganize the hospital system for treatment of neurological patients, monitoring of chronic neurological patients, treatment of chronic patients due to the pandemic, and emergency neurological conditions in COVID-19 positive patients. Also, the neurologists had to organize normal functioning of neurological diagnostic methods and treatment for other patients.

Key words: neurologic manifestations, COVID-19, symptoms, treatment, complications