

Pregledni rad | Review paper

Neurološke komplikacije COVID-19

Neurological Complications of COVID-19

Inge Klupka-Sarić¹, Jurica Arapović², Davor Batinić¹, Nikica Šutalo³, Azer Rizikalović⁴, Anita Ivanković¹, Sandra Lakičević¹, Matea Baranik¹

¹ Klinika za neurologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Kralja Tvrtka b.b. 88000 Mostar, Bosna i Hercegovina

² Klinika za infektivne bolesti, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Kralja Tvrtka b.b. 88000 Mostar, Bosna i Hercegovina

³ Klinika za kirurgiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Kralja Tvrtka b.b. 88000 Mostar, Bosna i Hercegovina

⁴ Klinika za urologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Kralja Tvrtka b.b. 88000 Mostar, Bosna i Hercegovina

Ključne riječi:

COVID-19
glavobolja
anosmia
moždani udar
encefalopatija
kognitivne smetnje

Keywords:

COVID-19
headache
anosmia
stroke
encephalopathy
cognitive impairment

Sažetak

Koronavirusna bolest u 2019. godini (COVID-19) uzrokovana je novootkrivenim korona virusom tipa 2 koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom (SARS-CoV-2). Virus je otkriven u prosincu 2019. godine, a od strane Svjetske zdravstvene organizacije je, zbog broja oboljelih i proširenosti širom svijeta, proglašena pandemija. Klinička prezentacija COVID-19 varira od asimptomatskog do teškog oblika i smrtnog ishoda. Iako kliničkom slikom dominiraju respiratorne smetnje, mnogobrojne studije ukazuju na pojavu akutnih i kroničnih neuroloških komplikacija u skoro trećine oboljelih. Najčešći neurološki simptomi akutne faze COVID-19 su glavobolja, gubitak njuha i okusa, poremećaji stanja svijesti, encefalopatije, encefalitis, moždani udar, bolovi u mišićima, epileptički napadaji, poliradiculopatije (GBS) te pojačan umor i netolerancija napora, poremećaji vegetativnih funkcija, kognitivne i psihičke smetnje u postinfekcijskoj fazi oboljenja. Potencijalni patofiziološki mehanizam nastanka neuroloških poremećaja u akutnoj fazi uključuje koagulopatije s udruženim hipoksično-ishemijskim oštećenjima, poremećajem krvno-moždane barijere, endotelopatijama i neuroin vazijom virusa, udruženom s neuro-imunim odgovorom.

Cilj ovog članka je prikazati najčešće akutne i kronične neurološke poremećaje vezane uz COVID-19 kod odraslih bolesnika kao i potencijalni patofiziološki mehanizam nastanka neuroloških poremećaja, a buduće epidemiološke studije o bolesnicima s COVID-19 bi trebale utvrditi pravu incidenciju neuroloških komplikacija COVID-19, razgraničiti specifične neurološke sindrome, postaviti dijagnostičke i terapijske protokole ta razjasniti mehanizam nastanka poremećaja.

Primljeno: 21-09-2021

Received: 21-09-2021

Prihvaćeno: 18-10-2021

Accepted: 18-10-2021

Summary

Coronavirus disease in 2019 (COVID-19) is caused by the newly discovered coronavirus type 2 which causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). The virus was discovered in December 2019, and the World Health Organization has declared a pandemic due to the number of cases and the spread around the world. The clinical presentation of COVID-19 varies from asymptomatic to severe and lethal outcome. Although the clinical picture is dominated by respiratory disorders, numerous studies indicate the occurrence of acute and chronic neurological complications in almost a third of patients. The most common neurological symptoms of the acute phase of COVID-19 are headache, loss of smell and taste, disturbances of consciousness, encephalopathies, encephalitis, stroke, muscle pain, epileptic seizures, polyradiculopathy (GBS) and increased fatigue and intolerance to stressful and mental disorders in the postinfectious phase of the disease. Potential pathophysiological mechanisms of the development of neurological disorders in the acute phase include coagulopathies with associated hypoxic-ischemic damage, blood-brain barrier disorder, endotheliopathies and neuroinvasion of viruses with associated neuro-immune response.

The objective of this paper is to present the most common acute and chronic neurological disorders related to COVID-19 in adult patients as well as the potential pathophysiological mechanism of neurological disorders, and future epidemiological studies on patients with COVID-19 should determine the true incidence of specific neurological syndromes, to establish diagnostic and therapeutic protocols and to clarify the mechanism of disorder development.

✉ Adresa za dopisivanje:

Inge Klupka-Sarić
Klinika za neurologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar,
Kralja Tvrtka b.b. 88000 Mostar, Bosna i Hercegovina
Tel: 00 387 36 336 352
E-mail: ingeklupkasaric@skbm.ba

Uvod

Od prosinca 2019. godine, kada se pojavio COVID-19, do sada, evidentirano je preko 6 milijuna smrtnih slučajeva što je dovelo do kontinuiranog pritiska na društvene i zdravstvene sustave širom svijeta^[1]. Mnoge osobe nakon preboljene akutne COVID-19 bolesti doživljavaju uporne i onesposobljavajuće neurološke simptome, koji mogu imati socio-ekonomske i osobne posljedice. Stoga je imperativ temeljito razumijevanje evoluirajućih kliničkih sindroma i patofizioloških mehanizama, koji omogućavaju racionalne terapijske intervencije^[2].

Prema podacima do sada objavljenih retrospektivnih, kohortnih studija iz cijeloga svijeta, postoje saznanja o pojavi barem jednog neurološkog znaka ili simptoma u više od trećine bolesnika tijekom akutne faze COVID-19. Otprilike jednak udio zaraženih osoba je razvilo virusni postinfektivni sindrom s različitim neurološkim manifestacijama. Najčešće prijavljivani neurološki simptomi u akutnoj fazi COVID-19 bili su anosmija, moždani udar, encefalopatija/encefalitis, epileptički napadaji, Guillain-Barré sindrom (GBS), a od neuroloških poremećaja u kroničnoj, postinfektivnoj fazi najčešće prijavljivani bili su kronični umor, netolerancija na tjelesni napor, bol, disautonomija, kao i ostale moždane disfunkcije koje uključuju kognitivne i psihijatrijske poremećaje^[3,4].

U ovom preglednom radu prikazat ćemo najčešće neurološke poremećaje kod odraslih bolesnika nastale tijekom COVID-19 bolesti kao i pretpostavljene patofiziološke mehanizme nastanka istih. U cilju jasnijeg prikaza neuroloških komplikacija, podijelili smo ih u četiri kategorije ovisno o tome javljaju li se u akutnoj ili kroničnoj, postinfektivnoj fazi bolesti te je li zahvaćen središnji ili periferni živčani sustav.

Patofiziologija neuroloških poremećaja

S obzirom da COVID-19 i neurološke manifestacije te bolesti poznajemo tek od kraja 2019. godine, možemo reći da još uvijek u potpunosti ne razumijemo neuropatogene mehanizme nastanka i njihov odnos s trenutnim i potencijalnim terapijama.

Poznato je da virusne infekcije uzrokuju neurološka oštećenja na više različitih načina^[5], uključujući direktnu infekciju neurona, glija ili endotelnih stanica, što rezultira smrću stanica (npr. HSV-1)^[6] ili perzistiranjem virusa unutar centralnog ili perifernog živčanog sustava što rezultira kroničnom upalom i progresivnim neurološkim oštećenjem (npr. HIV)^[7]. U slučaju infekcije virusima koji nisu neurotropni poput virusa gripe i drugih respiratornih virusa, sistemska infekcija je povezana s upalom, metaboličkim i hormonalnim

poremećajima te vaskularnim oštećenjima koji rezultiraju neurološkom bolešću^[8]. Imunološki odgovori domaćina pokrenuti za vrijeme ili nakon virusnih infekcija također mogu rezultirati autoimunim oštećenjem živčanog tkiva što je slučaj u primjerima Guillain Barré-ovog sindroma (GBS), akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (ADEM) ili akutnog transverzalnog mijelitisa (ATM)^[9].

Istraživanja patofiziologije neuroloških poremećaja uzrokovanih infekcijom SARS-CoV-2 virusa, ukazala su na ključnu ulogu receptora ACE-2 (angiotenzin konvertirajući enzim tipa 2) za ulazak virusa u stanicu. Šiljak protein na virusu se veže za receptor ACE-2 na površini stanice domaćina^[10] te potom ulazi u nju^[11]. Prisutnost receptora ACE-2 na staničnoj površini određuje virusni tropizam. Mnoga tkiva kod ljudi kao što su endotel bronha, tankog crijeva i krvnih žila, parenhim pluća, bubrega i središnjeg živčanog sustava (SŽS) imaju na staničnoj površini ACE-2 receptor^[12].

Smatra se da postoje mnogi mehanizmi uključeni u nastanak neuroloških disfunkcija zbog SARS-CoV-2 infekcije koji uključuju: prijenos infekcije putem sinapsi s inficiranog neurona, ulazak virusa u SŽS putem olfaktornog živca, prijenos putem vaskularnog endotela ili prijenos putem virusom inficiranih stanica bijele krvne loze kroz krvno-moždanu barijeru (tzv. mehanizam trojanskog konja)^[10,12].

Retrogradno trans-sinaptičko širenje endocitozom i egzocitozom ili brzim aksonskim transportom vezikula duž mikrotubula su predloženi mehanizmi za prijenos koronavirusa^[13]. Kao mogući put ulaska SARS-CoV-2 u SŽS navodi se *lamina cribriformis* i etmoidalna kost^[13,14].

Molekularne analize cerebrospinalnog likvora (CSL) i neuropatološka istraživanja bolesnika s COVID-19 ističu vaskularne i imunopatološke uzroke neuroloških poremećaja. Kod malog broja bolesnika s COVID-19 u akutnoj fazi detektirane su niske razine virusne RNK u mozgu^[2].

Dosadašnji rezultati istraživanja ukazuju na višestruke patološke procese koji dovode do oštećenja mozga u tijeku infekcije SARS-CoV-2:

- kronična hipoksija zbog respiratorne insuficijencije udružena s perifernom vazodilatacijom, anaerobnim metabolizmom i nagomilavanjem toksičnih otpadnih produkata dovodi do edema i progresivnog oštećenja mozga^[15,16],
- vaskularna oštećenja koja rezultiraju tromboembolijom, mikrohematurijom i endotelijopatijom s pridruženim anti-fosfolipidnim antitijelima^[16,17],
- narušavanje krvno-moždane barijere što dovodi do neuroinvazije te infekcije neurona i astrocita putem ACE-2 receptora^[16],

- imunološki uvjetovane promjene („citokinska oluja“), aktivacija imunih stanica i prekomjerno oslobađanje citokina uvjetuje vaskularno propuštanje, aktivaciju komplementa i koagulacijsku kaskadu što izaziva diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i multiorgansko zatajenje^[10],
- pojava autoantitijela (anti-GQ1, anti-NMDA-R, anti-CASPR2 i anti-ALGI2) koji ciljaju niz neuralnih antigena^[18].

Akutni neurološki sindromi iz kruga središnjeg živčanog sustava vezani uz COVID-19

Glavobolja je jedan od predominantnih simptoma u COVID-19 bolesti. Incidencija u izvještajima varira od 3% do 35%^[12,16]. Karakteristična glavobolja tijekom COVID-19 je srednjeg do jakog intenziteta, pulsirajuća ili karaktera pritiska, bilateralna, lokalizirana u temporo-parijetalnim regijama, periorbitalno i čeono, koja slabo reagira na analgetike^[15]. Patofiziologija do sada nije u potpunosti razjašnjena, ali pretpostavlja se da bi mogući uzrok mogao biti direktna invazija virusa. Također, značajnu ulogu bi moglo imati oslobađanje citokina i stimulacija nociceptivnih senzornih neurona, a kao mogući uzrok glavobolje spominje se i aktivacija završetaka *n. trigeminusa*^[19-21].

Vrtoglavica se javlja u 8,5-15% COVID-19 bolesnika u akutnoj fazi bolesti^[22,23], a opisuju je kao osjećaj neravnoteže, blagu ili jako izraženu vrtoglavicu^[24]. Pretpostavljeni uzrok je višefaktorski i uključuje hipoksiju, koagulopatiju, virusnu invaziju i autoimuni mehanizam nastanka^[25].

Kvantitativni i kvalitativni poremećaji stanja svijesti (somnolencija, konfuznost, delirij, koma) su čest nalaz kod COVID-19 hospitaliziranih bolesnika i prema izvještajima javljaju se u više od 30% hospitaliziranih bolesnika^[26]. Abnormalnosti u EEG-u koreliraju s ozbiljnošću bolesti. Frontalno usporenje je najčešći uočeni obrazac i predložen je kao biomarker za COVID-encefalopatiju^[27].

Epileptički napadi

U više studija je istraživana učestalost epileptičkih napadaja u akutnoj fazi COVID-19 bolesti. Rezultati ukazuju da se u općoj populaciji ta komplikacija javlja u manje od 1% bolesnika što je manja učestalost od one zabilježene tijekom drugih virusnih infekcija (npr. kod MERS 8.6%)^[28-30]. Nadalje, generalizirani toničko-klonički napadaji su bili značajno češći od žarišnih napadaja^[31]. Izmijenjen mentalni status i epileptički napadi bolesnika s COVID-19 su gotovo sigurno uvjetovani višestrukim čimbenicima. Uzroci nastanka se

moгу stratificirati u dvije skupine: metaboličke/neupalne i upalne čimbenike nastanka, odnosno encefalopatije i encefalitise^[2].

Neupalne encefalopatije prijavljene su u oko 1/3 hospitaliziranih bolesnika s težom kliničkom slikom COVID-19^[32,33]. Kliničke slike encefalopatija su uključivale letargiju, somnolenciju, konfuziju, agitaciju, delirij i komu. S obzirom da je u takvih bolesnika klinička slika uključivala i hipoksiju, elektrolitski disbalans, zatajenje bubrega, sedaciju te prateće komorbiditete, patofiziološki mehanizam nastanka encefalopatije je najvjerojatnije višefaktorski^[34,35]. Za razliku od navedenih teških slučajeva COVID-19, provedene studije na bolesnicima u odsustvu teške respiratorne bolesti ukazuju na druge moguće mehanizme nastanka encefalopatije, uključujući biološke promjene i vaskularnu disfunkciju^[36,37]. Pojedinačni nalazi obdukcija nakon COVID-19 ukazuju na mikrotromboze, subkortikalne mikroinfarkcije, multifokalne mikrohemoragije i edem kao rezultat oštećenja endotela cerebralnih krvnih žila^[38,39]. Također, pojedinačno su objavljeni slučajevi s evidentiranim promjenama mozga na pozitronskoj emisijskoj tomografiji (PET-CT) u smislu smanjenog metabolizma u fronto-parijetalnim regijama mozga kod bolesnika s COVID-19 i prisutnim kognitivnim smetnjama^[40]. Znanstvene studije navode prisustvo nespecifičnih lezija kao što su hipoperfuzija te specifičnijih lezija poput abnormalnosti bazalnih ganglija, mikrohemoragija, subkortikalnih mikroinfarkcija, promjena u kaloznom tijelu, kontrastom pojačanih lezija bijele tvari i leptomeninga na nalazima magnetne rezonance (MR) mozga^[41]. U jednoj studiji provedenoj na bolesnicima liječenima u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) kojima je MR mozga rađen zbog encefalopatije u akutnoj fazi COVID-19, verificirane su hipoperfuzijske promjene fronto-temporalno kod svih ispitanika^[42]. No, takav nalaz u ponovljenom istraživanju nije potvrđen^[43]. U drugoj studiji je nađen normalan nalaz MR mozga u 46% bolesnika s COVID-19 i encefalopatijom^[44], a ostali MR nalazi su bili nekonzistentni, što ukazuje na potrebu daljnjih istraživanja u smislu ispitivanja korelacije između patoloških stanja tijekom COVID-19 i MR nalaza.

Encefalitis (upalni)

Incidencija encefalitisa kao komplikacije COVID-19 je relativno niska (<1%), ali značajno je viša (cca 6%) kod bolesnika s težim oblikom COVID-19 koji su definirani kao bolesnici liječeni u JIL-u^[45]. Stopa smrtnosti je kod bolesnika s encefalitisom 13,4%, što je četiri puta više u odnosu na bolesnike s COVID-19 koji nisu imali tu komplikaciju^[46]. Povećan

rizik za pojavu encefalitisa uočen je kod COVID bolesnika starije životne dobi i onih koji boluju od drugih kroničnih bolesti^[47]. Najčešći simptomi kod opisanih slučajeva encefalitisa su glavobolja, povišena tjelesna temperatura, poremećaji stanja svijesti, žarišni neurološki znaci (najčešće pareze) i epileptički napadaji^[48]. Prikazani su slučajevi bolesnika s COVID-19 mlađe životne dobi kod kojih se encefalitis prezentirao akutnim diseminiranim encefalomijelitisom (ADEM) s okulomotornom disfunkcijom, epileptičkim napadima i komom kao i slučajevi s opsklonus-mioklonus sindromom^[49].

Najčešći opisani patološki nalaz na MR mozga (FLAIR i T2) bolesnika s encefalitisom kao komplikacijom COVID-19 su bili hiperintenziteti subkortikalne bijele tvari medijalnog temporalnog režnja i moždanog debla kao i hemoragijske lezije, a rjeđe edem mozga i tromboze venskih sinusa^[50,51]. EEG nalazi su najčešće pokazali generalizirana usporenja ili epileptiformne promjene kod bolesnika koji su imali epileptičke napadaje u sklopu encefalitisa^[52].

Terapijska opcija kod bolesnika s encefalitisom je pulsna kortikosteroidna terapija, intravenski imunoglobulini (IVIG), plazmafereza, monoklonalna protutijela, a u slučaju epileptičkih napadaja anti-epileptička terapija^[47,52].

Patofiziološki proces u nastanku neuroinflamacije kod bolesnika s COVID-19 je još uvijek nerazjašnjen, a u obzir primarno dolaze direktna virusna invazija, parainfektivni (sistemska infekcija) ili autoimuni proces (molekularna mimikrija). U većini slučajeva COVID-19 s encefalitisom SARS-CoV-2, RNK se nije detektirala u CSL-u što više ukazuje na imunološki posredovan mehanizam nastanka ovog kliničkog entiteta^[53,54].

Transverzalni mijelitis čini 1,2% svih neuroloških komplikacija vezanih uz COVID-19, a mehanizam nastanka, također, nije u potpunosti razjašnjen. Poznata je uloga receptora ACE-2 u neuroinvaziji SARS-CoV-2, a ovi receptori su izraženi i na površini stanica kralježničke moždine. Osim ulaska virusa u SŽS pomoću ACE-2 receptora, postoji i direktan put putem transsinaptičkog prijenosa perifernim živčanim sustavom^[55].

Cerebrovaskularni incidenti

Tijekom pandemije COVID-19, uočena je povećana stopa moždanog udara u bolesnika s akutnim COVID-19 u odnosu na druge bolesti što je prvenstveno karakterizirano višim zbrojem na skali za moždani udar Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. NIH Stroke Scale/Score, NIHSS) u odnosu na moždani udar

bez COVID-19^[56]. U više od 50% prikazanih slučajeva moždani udar je bio kriptogen, a kod ostatka je primijećen veći udio s verificiranom okluzijom velikih krvnih žila^[56]. Druga studija je pokazala povećan udio moždanih udara od očekivanog uvjetovanih promjenama u stražnjoj cirkulaciji (35,3%)^[56,57]. Tromboza cerebralnih venskih sinusa (engl. CVT) u bolesnika s COVID-19 je zastupljena s 4% od ukupnog broja cerebrovaskularnih incidenata i procijenjenom učestalošću od 0,08% među hospitaliziranim bolesnicima. To je više u odnosu na ne-COVID-19 bolesnike, gdje CVT čini 0,5-1% od svih cerebrovaskularnih incidenata^[57,58].

Kao patofiziološki mehanizmi za nastanak cerebrovaskularnih komplikacija navode se hiperkoagulabilnost i oštećenje endotela krvnih žila^[56].

Anosmija i ageuzija su bili prvi žarišni neurološki simptomi i znaci prijavljeni početkom COVID-19 pandemije. Anosmija je prijavljena u 19%, a ageuzija u 21% hospitaliziranih bolesnika s COVID-19^[22,60]. Kod nekih bolesnika anosmija je bila jedini simptom bolesti, a kod nekih se zadržala znatno duže od respiratornih smetnji. Pretpostavljeni mehanizam nastanka je infekcija nosne sluznice i diseminacija kroz projekcije olfaktornih živaca. Virusna RNK je pronađena postmortem u olfaktornom bulbusu, iako njena uloga u neurološkim poremećajima do sada nije u potpunosti razjašnjena^[2].

S obzirom na pretpostavljane mehanizme nastanka, ove neurološke poremećaje možemo svrstati u poremećaje središnjeg, ali i perifernog živčanog sustava.

Akutni neurološki sindromi iz kruga perifernog živčanog sustava vezani uz COVID-19

Akutni poliradikuloneuritis poput Guillain-Barré (GBS) ili Miller-Fisherovog sindroma (MFS) opisani su kod bolesnika s COVID-19 s prisutnim ili odsutnim respiratornim simptomima^[60]. Ovi sindromi su uočeni i tijekom infekcija s drugim koronavirusima (MERS, SARS-CoV-1)^[62]. Većina publikacija o GBS i COVID-19 opisuje tipičnu kliničku sliku s progresivnom slabošću, arefleksijom, tipičnim nalazom cerebrospinalnog likvora i elektromiografije (EMNG). Početak bolesti je 5-10 dana nakon početka akutnih simptoma COVID-19 što pomaže u razlikovanju od neuropatija kritične bolesti koja počinje kasnije u tijeku COVID-19. Bolesnici s GBS-om reagiraju na uobičajenu terapiju IVIG-om ili plazmaferezom iako još uvijek nije jasno da li u jednakoj mjeri kao i bolesnici kojima nije dijagnosticiran COVID-19^[2]. Podaci o promjenama učestalosti GBS u vrijeme pandemije COVID-19 u odnosu na vrijeme prije pandemije se u različitim studijama značajno razlikuju^[2,63,64].

Bol u mišićima i mišićna slabost se često javljaju kod hospitaliziranih, ali i kod ambulantnih bolesnika s COVID-19, a učestalost pojavljivanja varira u pojedinim izvještajima i kreće se od 20-50%^[9,60]. Poznato je da i druge virusne bolesti kao što je npr. influenza imaju prateći simptom bol u mišićima te je dokazano direktno djelovanje virusa na miocite. Isti mehanizam oštećenja nije dokazan za SARS-CoV-2 infekciju^[62]. Miozitis i rabdomioliza s povišenim vrijednostima kreatin kinaze (>10,000 IU/L) su prepoznati kod nekih hospitaliziranih bolesnika s COVID-19^[65]. S obzirom na povoljan učinak imunosupresivne terapije pretpostavlja se da su miopatije s povišenom kreatin kinazom imunološki posredovane^[65].

Polineuropatija kritične bolesti (engl. critical illness polyneuropathy, CIP) i miopatija kritične bolesti (engl. critical illness myopathy, CIM) prijavljene su kao komplikacije kod teških oblika COVID-19^[67,68]. CIP je akutna aksonalna neuropatija karakterizirana flakcidnom, generaliziranom slabošću mišića udova s predominacijom distalno i disajne muskulature nastala kod bolesnika nakon dužeg boravka u JIL-u. EMNG nalaz najčešće ukazuje na aksonalnu senzomotornu polineuropatiju, a nalaz CSL je gotovo uvijek uredan^[67]. CIM nastaje najčešće kod bolesnika s teškim respiratornim smetnjama i potrebom za mehaničkom ventilacijom koji su tretirani kortikosteroidima, lijekovima koji blokiraju neuromišićnu spojnicu ili s obje vrste lijekova. Pretpostavljeni mehanizam nastanka navedenih poremećaja su mikrocirkulacijske i metaboličke promjene uzrokovane teškim fiziološkim stresom. U slučaju blažih formi CIP/CIM oporavak se dešava unutar prosječno 2-3 mjeseca, a u slučaju teških oblika oporavak je minimalan ili neznan^[69,70]. Za sada nema podataka o posebnim specifičnostima kod CIP/CIM u slučaju SARS-CoV-2 infekcije^[67]. U oba slučaja (CIP i CIM) terapijske strategije su usmjerene na ranu mobilizaciju, fizikalne tretmane, održavanje normalne glikemije i optimizaciju prehrane.

Kronični neurološki simptomi i sindromi vezani uz preboljeli COVID iz kruga središnjeg i perifernog živčanog sustava

Dugoročni utjecaj COVID-19 na neurološko funkcioniranje je još uvijek neizvjestan, ali je već očigledno da se kod bolesnika s preboljenom infekcijom, bilo hospitaliziranih ili nehospitaliziranih, pojavljuje niz neuroloških simptoma i znakova koji se mogu povezati s preboljelim COVID-19.

Najčešće prijavljeni poremećaji su: pojačan umor i mišićna slabost, nepodnošenje tjelesnog napora, bolovi u mišićima, neuropatska bol, parestezije, glavobolje,

tinitus, stanje zbunjenosti i kognitivnih smetnji (engl. brain fog), problemi sa spavanjem, anksioznost ili depresija, rjeđe agitiranost i psihotična stanja. Također se javljaju i znaci poremećaja vegetativnog živčanog sustava, poput palpitacija, hipertenzije, hipotenzije, povišene tjelesne temperature i sindroma posturalne ortostatske tahikardije (engl. postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)^[2,60,71].

Više od polovice hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 prijavilo je pojačan umor i psihički stres mjesecima nakon infekcije^[72]. Retrospektivna kohortna studija rađena u Ujedinjenom Kraljevstvu, pokazala je da je 12,8% bolesnika nakon preboljenog COVID-19 dobilo novu neurološku ili psihijatrijsku dijagnozu unutar 6 mjeseci od akutne infekcije^[73]. Nadalje oko 30% hospitaliziranih bolesnika prijavilo je kognitivne smetnje, anksioznost, depresiju i nesanicu mjesecima nakon akutne infekcije. Te smetnje su najčešće prijavljivali bolesnici liječeni u JIL-u. U nedavnoj francuskoj studiji rađenoj na uzorku od 279 hospitaliziranih bolesnika s COVID-19, 34% bolesnika je imalo smetnje pamćenja, a 28% smetnje koncentracije 3 mjeseca nakon hospitalizacije^[74]. Slične rezultate su pokazale i studije rađene na bolesnicima koji su bolovali od infekcije drugim koronavirusima u kojima je 20% bolesnika prijavilo kognitivne smetnje^[75]. U periodu od mjesec dana nakon akutnog COVID-19, 31-38% bolesnika je prijavilo simptome depresije, 22-42% anksioznost, a 20% opsesivno-kompulzivne simptome^[76]. Prema dosadašnjim podacima, prevalencija posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) u bolesnika koji su preboljeli COVID-19 je oko 20-30%, a rezultati različitih studija značajno variraju zbog primijenjenih različitih kriterija za PTSP^[77].

Dok su patofiziološki mehanizmi nastanka neuroloških komplikacija u akutnoj fazi COVID-19 u velikoj mjeri rasvijetljeni, mehanizmi nastanka kroničnih, postinfekcijskih komplikacija zahtijevaju dalja istraživanja. Pretpostavljeni mehanizam nastanka je neosporno multifaktorijalan i uključuje kroničnu neuroinflamaciju, vaskularne ozljede, metaboličke i neuroendokrine disfunkcije, trajna kardiorespiratorna oštećenja, psihički stres^[2].

Kod bolesnika s akutnim COVID-19 na pozitronskoj emisijskoj tomografiji sa fluor deoksiglukozom (PET FDG) uočen je hipometabolizam u fronto-temporalnim regijama mozga. Iste promjene s hipometabolizmom moždanog debla i talamusa su uočene u fazi nakon COVID-19 kod bolesnika s kognitivnim smetnjama trajanja dužeg od 3 tjedna. U sljedećoj studiji (8 bolesnika u subakutnoj i kroničnoj post-COVID-19 fazi) uočene su slične promjene na PET-FDG obostrano fronto-parijetalno koje su se povukle nakon 6

mjeseci što je bilo praćeno poboljšanim rezultatima kognitivnih testova^[78].

Zaključak: Do sada je uočen široki spektar akutnih i kroničnih neuroloških manifestacija povezanih s COVID-19 infekcijom širom svijeta. S obzirom na mnogobrojne posljedice povećanog broja neuroloških oboljenja nastalih kao komplikacija COVID-19 potrebno je nastaviti prikupljati podatke u cilju razgraničenja specifičnih neuroloških sindroma, razvoja dijagnostičkih algoritama i otkrivanja mehanizama nastanka bolesti, što će dovesti do učinkovite terapije. Važnost navedenog je tim veća što su neke komplikacije COVID-19 dugotrajne, teže se liječe, onesposobljavajuće su za bolesnika te predstavljaju veliki trošak za cjelokupni zdravstveni sustav. Ranije navedene akutne i kronične komplikacije COVID-19 su još jedan dokaz da se veća sredstva, osim na liječenje, trebaju usmjeriti i na prevenciju bolesti putem cijepljenja svih kategorija stanovništva, a posebice onih radno sposobnih te onih koji imaju veći broj komorbiditeta.

LITERATURA:

- [1] COVID-19 situation update worldwide, as of week 18, updated 12 May 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
- [2] Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain*. 2021;144(12):3576–88.
- [3] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
- [4] Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875–82.
- [5] van den Pol AN. Viral infection leading to brain dysfunction: more prevalent than appreciated? *Neuron*. 2009;64(1):17–20.
- [6] Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics*. 2016;13(3):493–508.
- [7] Balcom EF, Roda WC, Cohen EA, Li MY, Power C. HIV-1 persistence in the central nervous system: viral and host determinants during antiretroviral therapy. *Curr Opin Virol*. 2019; 38:54–62.
- [8] Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurological Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386.
- [9] Unnithan AKA. A brief review of the neurological manifestations of the coronavirus disease. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2020;56(1):109.
- [10] Zirpe KG, Dixit S, Kulkarni AP, Sapra H, Kakkar G, Gupta R, et al. Pathophysiological Mechanisms and Neurological Manifestations in COVID-19. *Indian J Crit Care Med*. 2020; 24(10):975–80.
- [11] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8.
- [12] Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1018–27.
- [13] Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Spinato G, Fabbris C, Menegaldo A, Gaudio P, et al. New onset of loss of smell or taste in household contacts of home-isolated SARS-CoV-2-positive subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(9):2637–40.
- [14] Dawson P, Rabold EM, Laws RL, Connors EE, Gharpure R, Yin S, et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;72(4):682–5.
- [15] Azim D, Nasim S, Kumar S, Hussain A, Patel S. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2020;12(6):e8790.
- [16] Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8–12.
- [17] Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575–82.
- [18] Alexopoulos H, Magira E, Bitzogli K, Kafasi N, Vlachoyiannopoulos P, Tzioufas A, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in the CSF, blood-brain barrier dysfunction, and neurological outcome: Studies in 8 stuporous and comatose patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(6):e893.
- [19] Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020;60(7):1415–21.
- [20] Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Lee-flang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD013665.
- [21] Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache*. 2020;60(8):1806–11.
- [22] Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, Alsherbini K, El-Salem K, Soudah O, et al. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021;21(1):138.
- [23] Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:565.
- [24] Nejad JH, Allahyari F, Hosseinzadeh R, Heiat M, Ranjbar R. Neurological symptoms of COVID-19 infection; a cross-sectional study on hospitalized COVID-19 patients in Iran. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;210:106985.
- [25] Saniasiaya J, Kulasegarah J. Dizziness and COVID-19. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1):29–30.
- [26] Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, Crabbio M, Magni E, De Giuli V, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study. *J Infect Dis*. 2021;223(1):28–37.

- [27] Antony AR, Haneef Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure*. 2020;83:234–41.
- [28] Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Updated evidence and narrative review. *Epilepsy Behav*. 2021;116:107785.
- [29] Li Y, Li H, Fan R, Wen B, Zhang J, Cao X, et al. Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children. *Intervirology*. 2016;59(3):163–9.
- [30] Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014; 29:301–6.
- [31] Anand P, Al-Faraj A, Sader E, Dashkoff J, Abdennadher M, Murgesan R, et al. Seizure as the presenting symptom of COVID-19: A retrospective case series. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107335.
- [32] Toniolo S, Di Lorenzo F, Scarioni M, Frederiksen KS, Nobili F. Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? *J Alzheimers Dis*. 2021;81(1):75–81.
- [33] Hassett CE, Gedansky A, Migdady I, Bhimraj A, Uchino K, Cho SM. Neurologic complications of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(12):729–34.
- [34] Shah P, Patel J, Soror NN, Kartan R. Encephalopathy in COVID-19 Patients. *Cureus*. 2021;13(7):e16620.
- [35] Uginet M, Breville G, Assal F, Lövblad KO, Vargas MI, Pugin J, et al. COVID-19 encephalopathy: Clinical and neurobiological features. *J Med Virol*. 2021;93(7):4374–81.
- [36] Uginet M, Breville G, Assal F, Lövblad KO, Vargas MI, Pugin J, et al. COVID-19 encephalopathy: Clinical and neurobiological features. *J Med Virol*. 2021;93(7):4374–81.
- [37] Farhadian S, Glick LR, Vogels CBF, Thomas J, Chiarella J, Casanovas-Massana A, et al. Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. *Res Sq*. 2020;rs.3.rs-28583.
- [38] Gulko E, Oleksk ML, Gomes W, Ali S, Mehta H, Overby P, et al. MRI Brain Findings in 126 Patients with COVID-19: Initial Observations from a Descriptive Literature Review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(12):2199–203.
- [39] Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, Tynninen O, Paetau A, Andersson N, et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol*. 2020;30(6):1012–6.
- [40] Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021;144(4):1263–76.
- [41] Lambrecq V, Hanin A, Munoz-Musat E, Chougar L, Gassama S, Delorme C, et al. Association of Clinical, Biological, and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings With Electroencephalographic Findings for Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021 ;4(3):e211489.
- [42] Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–70.
- [43] Sarikaya B. More on Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(26):e110.
- [44] Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology*. 2020;95(13):e1868–82.
- [45] Siow I, Lee KS, Zhang JY, Saffari SE, Ng A. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3491–502.
- [46] Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):773.
- [47] Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, Zengin R, Dincer A, Akinci IO, et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series. *Brain Behav Immun*. 2020;87:155–8.
- [48] Pouga L. Encephalitic syndrome and anosmia in COVID-19: Do these clinical presentations really reflect SARS-CoV-2 neurotropism? A theory based on the review of 25 COVID-19 cases. *J Med Virol*. 2021;93(1):550–8.
- [49] Langley L, Zeicu C, Whitton L, Pauls M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(12):e239597.
- [50] Kihira S, Delman BN, Belani P, Stein L, Aggarwal A, Rigney B, et al. Imaging Features of Acute Encephalopathy in Patients with COVID-19: A Case Series. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(10):1804–8.
- [51] Koh JS, De Silva DA, Quek AML, Chiew HJ, Tu TM, Seet CYH, et al. Neurology of COVID-19 in Singapore. *J Neurol Sci*. 2020; 418:117118.
- [52] Haider A, Siddiq A, Ali N, Dhallu M. COVID-19 and the Brain: Acute Encephalitis as a Clinical Manifestation. *Cureus*. 2020;12(10):e10784.
- [53] Pennisi M, Lanza G, Falzone L, Fiscaro F, Ferri R, Bella R. SARS-CoV-2 and the Nervous System: From Clinical Features to Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):E5475.
- [54] Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(11):636–44.
- [55] Ali L, Mohammed I, Zada Y, Salem H, Iqar A. COVID-19-Associated Acute Transverse Myelitis: A Case Series of a Rare Neurologic Condition. *Cureus*. 2021;13(10):e18551.
- [56] Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020; 143 (10):3089–103.
- [57] Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;51(7):2002–11.
- [58] Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3478–90.
- [59] Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke*. 2016;47(9):2180–2.
- [60] Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, et al. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021;97(23):e2269–81.
- [61] Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2574–6.

- [62] Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e781.
- [63] Gigli GL, Bax F, Marini A, Pellitteri G, Scalise A, Surcinelli A, et al. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: just an occasional cluster? *J Neurol.* 2021;268(4):1195–7.
- [64] Zuberbühler P, Conti ME, León-Cejas L, Maximiliano-González F, Bonardo P, Miquelini A, et al. Guillain-Barre syndrome associated to COVID-19 infection: a review of published case reports. *Rev Neurol.* 2021;72(6):203–12.
- [65] Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res.* 2014;9(1):101–10.
- [66] Zhang H, Charmchi Z, Seidman RJ, Anziska Y, Velayudhan V, Perk J. COVID-19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. *Muscle Nerve.* 2020;62(3):E57–60.
- [67] Tankisi H. Critical illness myopathy and polyneuropathy in Covid-19: Is it a distinct entity? *Clin Neurophysiol.* 2021; 132(7):1716–7.
- [68] Tankisi H, Tankisi A, Harbo T, Markvardsen LK, Andersen H, Pedersen TH. Critical illness myopathy as a consequence of Covid-19 infection. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):1931–2.
- [69] Bax F, Lettieri C, Marini A, Pellitteri G, Surcinelli A, Valente M, et al. Clinical and neurophysiological characterization of muscular weakness in severe COVID-19. *Neurol Sci.* 2021;42(6):2173–8.
- [70] Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, Virhammar J, Fällmar D, Hultström M, et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(7):1733–40.
- [71] Camargo-Martínez W, Lozada-Martínez I, Escobar-Collazos A, Navarro-Coronado A, Moscote-Salazar L, Pacheco-Hernández A, et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *J Clin Neurosci.* 2021; 88:219–25.
- [72] Raman B, Cassar MP, Tunncliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021;31:100683.
- [73] Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416–27.
- [74] Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–6.
- [75] Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611–27.
- [76] Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600.
- [77] Chang MC, Park D. Incidence of Post-Traumatic Stress Disorder After Coronavirus Disease. *Healthcare (Basel).* 2020; 8(4):E373.
- [78] Guedj E, Champion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(9):2823–33.