

Covid-19 ve Nörolojik Belirtiler

Hasan Hüseyin KARADELİ¹ , NESTUĞ KESKİN¹ ,

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, İstanbul

Abstract

SARS CoV-2, can spread to Central Nervous system via the ACE 2 receptor as well as the respiratory tract endothelium, vascular endothelium, renal cells and small intestine cells. In many cases with Covid-19 positive viral pneumonia, neurological involvements were investigated upon the development of the encephalitis clinic. In the Covid 19 pandemics, Covid-19 does not limit itself to only a simple lower respiratory tract infection, but it has been shown to cause serious systemic disease and affect the nervous system. Therefore, during the pandemic, patients diagnosed with Covid-19 should be alerted in terms of neurological symptoms.

Keywords: SARS CoV-2, Covid-19, Central Nervous System, Neurology, Neurological Symptom

Özet

SARS CoV-2, konakçı hücrelerine girişi esas olarak solunum yolu endoteli, vasküler endoteli, renal hücreler ve ince bağırsak hücreleri yanında ACE 2 reseptörü üzerinden MSS'ye yayılım yapabileceği üzerinde durulmaktadır. Covid-19 pozitif viral pnomoni olan bir çok olguda ensefalit kliniği gelişmesi üzerine SARS CoV-2 de dahil olmak üzere nörolojik tutulumlar incelenmiştir. Covid 19 pandemi sürecinde Covid-19'un sadece basit bir alt solunum yolu enfeksiyonu ile kendini sınırlamayıp ciddi sistemik hastalığa neden olmakta ve sinir sistemini etkileyebildiğini göstermiştir. Bu yüzden pandemi sürecinde başvuran ve tüm Covid-19 tanısı alan hastalarda gelişebilecek nörolojik semptomlar açısından tetikte olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: SARS CoV-2, Covid-19, Merkezi Sinir Sistemi, Nöroloji, nörolojik Belirti

Cite this article as: Karadeli HH, Keskin N. Covid-19 Ve Nörolojik Belirtiler. Medical Research Reports 2020;3(1):49-56

GİRİŞ

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan şehrinde açıklanamayan birçok atipik pnömöni vakası meydana geldi ve ülkenin diğer bölgelerine ardından Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'ya hızla yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Covid-19'u 11 Mart 2020'de bir salgın ilan etti (1). Bu salgına yeni bir koronavirüsün neden olduğu doğrulandı (2). 2019-nCov'un 2003'te salgına neden olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs (SARS-CoV) ile benzer klinik bulguları oluşturması ve hücre içine girişte aynı reseptörü (ACE 2) kullandığının tespit edilmesi üzerine bu virüs SARS CoV-2 olarak adlandırıldı (3,4). DSÖ verilerine göre 22 Temmuz 2020 tarihi itibarıyla; 14 milyonun üzerinde vaka bulunurken, konfirme edilmiş ölüm sayısı 612,054'e yükseldi. (5)

Covid-19 ile enfekte hastaların semptomlarının en başında ateş, öksürük, iştahsızlık ve diyare izlenmekteyken en çok görülen nörolojik semptomlar ise dizziness, baş ağrısı ve bilinç durumunda bozulma olarak sıralanmıştır.(6,7)

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda basit üst ve alt solunum enfeksiyonu kliniği ile mortalite oranı % 2 ile % 4 olan çoklu organ yetmezliği arasında değişen derecelerde klinik tablolar görülmektedir. Günümüzde klinik veriler,

Covid-19'lu bazı hastaların baş ağrısı, bilinç bozukluğu , epileptik nöbet gibi intrakraniyal enfeksiyonlara benzer semptomlara sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, giderek artan sayıda Covid-19 hastası ani bir koku veya tat kaybı bildirmektedir. Bu nedenle COVID-19'lu hastalarda anosmi ve disguzi görülebilir.(8)

Wuhan'da yayınlanan bir vaka serisinde 214 hastanın (88'i şiddetli hastalık ve 126'sı hafif şiddetli hastalık) incelendiği raporda 78 hastada nörolojik belirtiler saptanmış (%36.4). Nörolojik semptom izlenme oranı şiddetli hastalık grubunda 40 hasta [45.5%] hafif şiddetli hastalık grubunda 38 hasta [30.2%] olarak belirlenmiş. Akut serebrovasküler hastalıklar (5 [% 5.7] vs 1 [% 0.8]), bilinç bozukluğu (13 [% 14.8] vs 3 [% 2.4]) ve iskelet kası hasarı(17 [% 19.3] vs 6 [% 4.8]) oranlarında saptanmıştır (6). Hastalık şiddeti arttıkça nörolojik semptomların saptanma oranının arttığı gözlenmiştir.

COVID-19 VE SİNİR SİSTEMİNE YAYILIM

Koronavirüsün, konakçı hücrelerine girişi esas olarak solunum yolu epiteli, akciğer alveolleri , vasküler endoteli, renal hücreler ve ince bağırsak hücrelerinden eksprese edilen anjiyotensin converting enzim 2 (ACE 2) reseptörü vasıtası ile olduğu düşünülmektedir (9). ACE 2

reseptörünün SSS'de nöronlar ve glial hücreler tarafından eksprese edilmektedir ve bu nedenle virüsün ACE 2 reseptörü üzerinden MSS'ye yayılım yapabileceği üzerinde durulmaktadır (10).

Bazı virüsler nörotropiktir ve sinir dokusunu etkileyebilir ve MSS bağışıklık sisteminde görevli makrofajlar, mikrogliya veya astrosit virüs tarafından enfekte olabilir (11). Virüslerin glial hücreleri enfekte etmesi proinflatuar yanıtla sitokin artışını tetiklemektedir. Artan proinflatuar sitokinlerin uzun dönemde nöron hasarına sebep olabileceği de tartışılmaktadır (12). Nöroinvazyon potansiyeli çoğu insan koronavirüsünde (OC-43, 229E, MERS ve SARS) kanıtlanmıştır (13). Virüsler SSS'ne hematojen veya nöronal retrograd yol ile ilerleyebilir. Hematojen yolda, virüs beyin ventriküllerinde bulunan koroid pleksusta kan-beyin bariyerinin endotel hücrelerini veya kan-beyin-omurilik sıvısı bariyerinin epitel hücrelerini enfekte eder veya SSS'ye yayılma için bir vektör olarak görev yapacak lökositleri kullanır. Nöronal retrograd yolda virüs periferik nöronları enfekte eder ve SSS'ne erişmek için aksonları kullanır (14).

Olfaktör bulbus ve olfaktör sinir dokusunun virüs ile enfekte olması SSS enfeksiyonları için önemli bir giriş yolu ortaya çıkarır.

Olfaktör bulbus nöroinvazyonu kontrol etmede oldukça etkili olmasına rağmen, birçok virüsün bu yoldan SSS'ne girdiği gösterilmiştir. Burun içi bir enfeksiyondan sonra SARS-CoV'nin farelerde solunum yolunu enfekte ederek nöroinvazyona yol açtığı gösterilmiştir (14).

COVID-19 VE SİNİR SİSTEMİ TUTULUMLARI

SSS'de viral enfeksiyonlara bağlı ensefalit, sistemik viral enfeksiyonların neden olduğu toksik ensefalopati ve viral enfeksiyonlardan sonra gelişen akut demiyelinizan lezyonlar görülebilir (15).

Ye ve arkadaşlarının bildirdiği Covid-19 pozitif viral pnömoni olan bir olguda ensefalit kliniği gelişmesi üzerine SARS CoV-2 de dahil olmak üzere beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkik edilmiş ancak viral veya bakteriyel herhangi bir ajana rastlanmamıştır. Bu SARS CoV-2 viremisinin kısa süreli olması veya virüsün BOS'daki titresinin düşük olmasına bağlanmıştır ve olgu Covid-19 ile ilişkilendirilmiştir (16).

Moriguchi ve arkadaşlarının yayınladığı bir olguda; viral pnömoni sebebiyle tedavisi yapılan bir hastada yeni başlangıçlı epileptik nöbetler sonrasında menenjit tablosu gelişmiş ve kranial görüntülemelerinde paranasal sinüzit, sağ mezial temporal lob hiperintensitesi ve hipokampal atrofi saptanmış. Hastanın nazofaringeal sürüntü testinde SARS CoV- 2 RNA saptanamaz iken BOS SARS CoV- 2 RNA PCR pozitif sonuçlanmış (17). Bu bildiri pandemi sürecinde SSS enfeksiyonu

gelişen viral pnömoni vakalarında nasofaringeal sürüntünü sonuçları negatif olsa dahi Covid-19'un dışlanamayacağını belirtmesi açısından önem taşımaktadır.

COVID-19 tanısı alan ilk hemorajik akut nekrotizan ensefalopati (ANE) olgusu 50 yaşında hava yolu işletmesinde çalışan, konfüzyon ve başağrısı ile başvuran bir hastadır. Olgunun beyin MR incelemesinde bilateral mezyal temporal lob, subinsular bölge ve talamik yapıları içeren hasar izlenmiştir (18). Başka bir bildiri de daha önce sağlıklı olan 33 yaşında kadın hasta jeneralize status epileptikus nedeniyle hastaneye başvurmuş. Yoğun bakım takibinde hastada ek olarak miyokardit tablosu gelişmiştir. Nazofaringeal SARS CoV- 2 RNA pozitif saptanır iken BOS SARS CoV- 2 RNA çalışılmadığı belirtilmiş. Kranial görüntülemelerinde bilateral talamus ve serebellumda hemorajik transformasyon izlenmiş ve olguda leptomeningeal kontrastlanma saptanmış. Hasta yoğun bakım takipleri sonucunda exitus olarak sonlanmıştır (19).

Wong ve arkadaşlarının bildirdiği bir olguda; 40 yaşında bir erkek hasta ataksi, diplopi, osilopsi ve bilateral fasial paralizi ile hastaneye başvurmuş. Covid-19 PCR nazofaringeal sürüntüde pozitif saptanmış. Hastanın kranial MR görüntülemelerinde sağ alt serebellar pedinkülde hiperintensite kordun küçük bir kısmını içerecek şekilde uzanım göstermiş. Dokuda ödem ve buna bağlı mikro kanama odakları saptanmış. BOS biyokimya ve sitolojisi normal sonuçlanmış. Numune yetersizliğinden dolayı BOS SARS CoV- 2

RNA PCR yapılamamış ancak Covid-19 pnömonisi seyrinde gelişen bu rhomboensefalit tablosunun ön planda SARS CoV- 2 ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (20).

Zanin ve arkadaşlarının paylaştığı bir olguda; 54 yaş kadın hasta bilinç kaybı ve epileptik nöbet ile hastaneye başvurmuş. Anamnezinde tad almada azalma ve anozmi şikayetinin birkaç gün önce başladığı öğrenilmiş. Hastada viral atipik pnömoni saptanmış ve nasofaringeal Covid-19 PCR pozitif sonuçlanmış. Beyin MR'da bilateral periventriküler konfluens gösteren demiyelinizan beyaz cevher lezyonları izlenmiş. Bulbomedüller kavşakta, C2'de ve C3'ten T6 seviyesine kadar yayılım gösteren kontrast tutulumu olmayan çok sayıda T2 hiperintens intramedüller sinyal değişikliği görülmüş. BOS biyokimya normal sonuçlanan hastada BOS Covid-19 RNA saptanamamış. Gelişen bu viral miyelit tablosu ön planda viremi sonrası gecikmiş bir immün yanıt olarak değerlendirilmiştir (21).

Li ve arkadaşlarının yayınladığı 221 Covid-19 hastasının yer aldığı bir vaka serisinde 11 hastada akut iskemik inme, 1 hastada sinüs ven trombozu ve 1 hastada hemorajik inme bildirilmiştir (22). Bu hastalarda trombositopeni, artmış fibrinojen ve d-dimer seviyeleri, Covid-19 enfeksiyonuna sekonder bir koagülopati ile ilişkilendirilmiştir.

Covid-19 hastalığında görülen iskemik infarkt alanları genellikle büyük damar sulama alanlarında ve daha sıklıkla birden fazla damar sulama alanında ortaya çıkma eğilimindedir (23). Büyük damar oklüzyonu ile prezente, 50

yaşın altındaki hastalarda 5 büyük inme vakası (ortalama NIHSS 17) New York şehrinde bildirilmiştir ve bunların hepsi Covid-19 testi pozitif hastalardan oluşmaktadır (24). Bu olgu serisi genç hastaların da iskemik inme açısından risk altında olabileceğini düşündürmektedir.

Covid-19 enfeksiyonu sırasında proinflatuar immün yanıtın geliştiği ve bazı hastalarda gelişen sitokin fırtınasının enfeksiyonun yarattığı tahribatın önüne geçtiği bilinmektedir. Bu duruma gelişen hiperkoagülabilitate bir örnektir (25). 59 yaşında obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet öyküsü bulunan bir hastada şiddetli baş ağrısı ile prezente olan Covid-19 enfeksiyonu ve serebral sinüs ven trombozu birlikteliği bildirilmiştir (26).

COVID-19 enfeksiyonu olan 184 hastanın tedavi ve takip edildiği çok merkezli Alman Hastanesinde yapılan çalışmada yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında % 31'lik tromboz komplikasyon insidansı saptanmış. 3 hastada arteriyel iskemik serebrovasküler hastalık tespit edilmiş. YBÜ'ye başvuran tüm COVID-19 hastalarında tromboz için profilaksisinin kesin olarak uygulanması önerisinde bulunmaktadır (27).

Zhao ve arkadaşları tarafından bildirilen bir olguda akut gelişen kol ve bacak kuvvetsizliği ile hastaneye başvuran bir kadın hasta, Guillain Barre sendromu (GBS) tanısı almış ve eş zamanlı Covid-19 nazofarengeal PCR testi pozitif bulunmuştur (28).

İtalya'daki bir merkezde Covid-19 enfeksiyonu sonrası 5 hasta Guillain-Barré sendromu (GBS) tanısı almıştır. Nazofarengeal sürüntü örneği incelemesi bu hastalardan dördünde nörolojik semptomlar gelişmeye başladığında pozitif saptanmış, bir diğerinde ise takibinde pozitifleşmiştir. Klasik enfeksiyonlara benzer şekilde Covid-19'da da ortalama prodromal dönemin 5-10 gün arası olduğu söylenmiştir (29).

İspanya'dan bildirilen bir olgu sunumunda; oftalmoparezi, okulomotor sinir paralizisi, ataksi ve arefleksi bulguları ile prezente olan iki hastaya Miller Fisher tanısı konmuştur. Bu hastaların yapılan incelemelerinde eş zamanlı Nazofarengeal SARS- CoV-2 virüsü pozitif saptanmış ancak BOS SARS-coV-2 negatif saptanmıştır. Spesifik tedavi almayan iki olguda 2 hafta içinde büyük oranda iyileşme göstermiştir (30).

SONUÇ

Tüm dünyada ciddi tehdit oluşturan SARS-Cov-2 virüsü ve yapmış olduğu enfeksiyon tablosu ile ilgili zaman ile yeni bilgiler gün ışığına çıkmaktadır. Covid-19'un sadece basit bir alt solunum yolu enfeksiyonu ile kendini sınırlamayıp ciddi sistemik hastalığa neden olmakta ve sinir sistemini etkileyebilmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastaların nörolojik muayene takibi bu süreçte daha fazla önem taşımaktadır. Covid-19'un Nöroinvazyon potansiyeline ait veriler izlenmekte ve

çeşitli hipotezler oluşturulmaktadır. Hem merkezi hem periferik sinir sistemi hastalıklarına dair bulgular ortaya çıkmaktadır Bu yüzden pandemi sürecinde başvuran ve tüm Covid-19 tanısı alan

hastalarda gelişebilecek nörolojik semptomlar açısından tetikte olunmalı gereken durumlarda görüntüleme tekniklerinden destek alınmalıdır.

Disclosure of funding sources: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

References

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Accessed on February 14, 2020).
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med* 2020; 20:382-8. doi:10.1056/NEJMoa2001017
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; published online 3 February. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
4. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020;0. doi: 10.1136/svn-2020-000382.
5. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
6. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China
7. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
8. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):888–9. DOI: 10.1093/cid/ciaa321
9. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme–Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87:e1-e9
10. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS : Tissue Distribution , Host – Virus Interaction , and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci*. 2020, 11, 995–998
11. Soung A, Klein R. Viral Encephalitis and Neurologic Diseases: Focus on Astrocytes. *Trends in Molecular Medicine* 2018 November ;24(11):950-962

- 12 Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *J Virol.* 2004;78: 3398-406
13. Carold-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020 May 1;70(9):311-322. doi: 10.33588/rn.7009.2020179.
- 14.Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?. *Viruses.* 2020 Jan; 12(1): 14. doi: 10.3390/v12010014
15. Michalicová A, Bhide K, Bhide M, Kováč A. How viruses infiltrate the central nervous system. *Acta Virol.* 2017;61(4):393-400. doi: 10.4149/av_2017_401.
- 16.Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020 Apr 10. pii: S0889- 1591(20)30465-7.
- 17.Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-8
18. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology* 2020; 296:E119–E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187
- 19 Elkady A, Rabinstein AA. Acute necrotizing encephalopathy and myocarditis in a young patient with COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e801. doi:10.1212/NXI.0000000000000801
- 20.Wong PF, Craik S, Newman P, et al. Lessons of the month 1: a case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin Med (Lond)* 2020; published online May 5. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0182>.
- 21) Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; published online May 4. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04374-x>.
22. Li M, Wang M, Zhou Y, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19 : a single center , retrospective , observational study. *The Lancet.* 2020;19
23. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;0:1–4. doi:10.1136/jnnp-2020-323586
24. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 May;382(20):e60.
25. Magdi M, Rahil A. Severe immune thrombocytopenia complicated by intracerebral haemorrhage associated with coronavirus infection: a case report and literature review. *Eur J Case Rep Intern Med* 2019; 6 (7):001155
26. Hughes C, Nichols T, Pike M, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. *EJCRIM.* 2020;7(5). doi:10. 12890/2020_001691.

27. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 191 (2020) 145–147. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
28. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2019;19(5):383–4.
29. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
30. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020; published online April 17. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>.