

COVID-19 ve Nörolojik Bulgular

Neurologic Manifestations of COVID-19

Esra GÜRKAŞ, Deniz YILMAZ, Ayşegül Neşe ÇITAK KURT

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı (COVID-19) dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. COVID-19 öncelikle akut solunum yolu enfeksiyonu şeklinde kendini gösterse de hastalarda pek çok nörolojik bulgu da tanımlanmıştır. Nörolojik bulgular santral, periferik sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi olarak üç grupta sınıflandırılır. En sık görülen santral sinir sistemi bulgusu baş ağrısıdır. Ensefalit, ensefalopati, nöbet, akut iskemik inme de görülmektedir. Periferik sinir sisteminde en sık görülen bulgular koku ve tat kaybı iken kas-iskelet sistemi tutulumunda miyalji, miyozit, rabdomiyoliz görülebilir. Nörolojik bulguların hekimler tarafından bilinmesi hastalığın erken tanı ve tedavisinde fayda sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Baş ağrısı, COVID-19, Çocuk, Nörolojik bulgu

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) caused by a new coronavirus, SARS-CoV-2, has become a serious health problem throughout the world. Although COVID-19 primarily presents as an acute respiratory tract infection, many neurological findings have also been described in patients. Neurological findings are classified into three groups as central, peripheral nervous system and musculoskeletal system. The most common central nervous system symptom is headache. Encephalitis, encephalopathy, seizures, acute ischemic stroke are also seen. The most common symptoms in the peripheral nervous system are loss of smell and taste. Myalgia, myositis and rhabdomyolysis also can be seen in musculoskeletal system involvement. Awareness of the neurological symptoms by physicians will be beneficial in early diagnosis and treatment of the disease.

Key Words: Headache, COVID-19, Child, Neurological findings

GİRİŞ

Yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir (1). COVID-19 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinden bildirilmiş ve dünya genelinde çok ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından da küresel bir salgın ilan edilmiştir.

Koronavirüs, esas olarak insan solunum sistemini hedef alan, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan büyük,

zarflı bir RNA virüsüdür (1). SARS-CoV-2, öncelikle damlacık yoluyla bulaşır. COVID-19 hastalarının çoğu akut solunum yolu enfeksiyonu ile başvurur, ancak hastaların çoğunda semptomlar hafiftir. En sık görülen bulgular ateş, öksürük ve boğaz ağrısıdır. Solunum sistemi yanında diğer organ sistemleri de COVID-19'dan etkilenebilir. İshal, karın ağrısı, bulantı gibi gastrointestinal belirtiler ve baş ağrısı, mental durum değişikliği, ensefalit, miyozit, koku ve tat kaybı gibi nörolojik semptomlar görülebilir (1-2).

COVID-19'un nörolojik belirtileriyle ilgili erişkin hastaları içeren yayınlar her geçen gün artmaktadır. Wuhan'dan yayınlanan ilk



0000-0003-3942-5105 : GÜRKAŞ E
0000-0002-0789-8955 : YILMAZ D
0000-0002-7277-3550 : ÇITAK KURT AN

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Conflict of Interest: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Atf yazım şekli / How to cite : Gürkaş E, Yılmaz D, Çitak Kurt AN. COVID-19 ve Nörolojik Bulgular. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:79-82.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Esra GÜRKAŞ
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi,
Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: esragurkas@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 04.02.2021

Kabul tarihi / Accepted : 29.03.2021

Elektronik yayın tarihi : 16.11.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.874225

vaka serisinde hastaların % 36.4'ünde nörolojik semptomlar tespit edilmiştir (2). Nörolojik bulgu oranı farklı çalışmalarda % 7.7 ile % 57.4 arasında değişmektedir (3-4). Hastalarının %4.2'sinde de nörolojik semptomlar başlangıç semptomu olarak görülebilir (5). Nörolojik semptomlar santral sinir sistemi (SSS), periferik sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi olarak 3 gruba ayrılarak değerlendirilebilir (Tablo I).

Santral Sinir Sistemi ile ilişkili Bulgular

Santral sinir sistemi (SSS) bulguları arasında baş ağrısı, bilinç bozukluğu, ensefalit, ensefalopati, akut hemorajik nekrotizan ensefalopati, ataksi, nöbet ve akut serebrovasküler hastalık yer alır (6). Baş ağrısı, COVID-19 hastalarında en sık görülen başlangıç semptomlarından biridir. Baş ağrısı prevalansı farklı çalışmalarda %13.8 ile %66 arasında değişmektedir (2,6,7). Baş ağrısı hafif veya orta şiddette hastalığı geçirenlerde ağır geçirenlere göre daha sık bildirilmiştir (7). COVID-19 hastalarında bilinç değişikliği de %1.4 ile %69 arasında değişen oranlarda görülmektedir. Ağır ve yoğun bakım hastalarında daha sık görülmüştür (7-9). Nöbet ise olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (10). COVID-19 ile ilişkili menenjit /ensefaliti içeren vaka raporları da yayınlanmıştır (10-12). Japonya'dan bildirilen ilk ensefalit olgusu 24 yaşında olup, bilinç değişikliği ve genelleştirilmiş nöbet ile başlamıştır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde SARSCoV-2 PCR testi pozitif saptanmış, beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) patolojik serebral lezyonlar görülmüştür (10). ABD'den de bir akut hemorajik nekrotizan ensefalopati vakası bildirilmiştir. Bu hastanın da beyin MRG incelemesinde bilateral talamus, medial temporal loblar ve subinsüler bölgelerde hemorajik, çevresinde kontrast tutulumu bulunan lezyonlar mevcuttur (13). Akut serebrovasküler olaylar ise hastalığı ağır seyreden, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeleri olan COVID-19 hastalarında daha sıklıkla görülmektedir (7,14).

Tablo I: COVID-19 enfeksiyonunda görülen nörolojik bulgular.

Santral Sinir Sistemi
Baş ağrısı
Baş dönmesi
Bilinç bozukluğu
Ensefalit
Ensefalopati
Akut hemorajik nekrotizan ensefalopati
Ataksi
Nöbet
Akut serebrovasküler hastalık
Periferik Sinir Sistemi
Anosmi/hiposmi
Aguzi/hipoguzi
Guillain Barre syndrome
Miller Fisher sendromu
Kranial sinir felci
Kas-İskelet Sistemi
Miyalji
Miyozit
Rabdomiyoliz

Periferik Sinir Sistemi ile ilişkili Bulgular

Periferik sinir sistemi belirtileri arasında tat, koku kaybı, Guillain Barre sendromu ve Miller Fisher sendromu yer alır (15). Koku veya tat almada azalma veya tamamen kaybı baş ağrısından sonra en sık görülen semptomlardır. Bu semptomların bildirilen sıklıkları çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Wuhan'dan yapılan bir erişkin çalışmada, hastaların %5.1'inde koku almada, %5.6'sında tat almada bozulma bildirilmiştir (2). Ancak Avrupa'dan yapılan çalışmalarda bu oran daha yüksek saptanmıştır. Hafif ila orta dereceli COVID-19 hastalarını içeren bir çalışmada, koku ve tat almada bozulma, sırasıyla %85.6 ve %88.8 oranında görülmüştür (16). COVID-19 hastalarında Guillain Barre sendromu ise vaka serileri veya vaka raporlarında bildirilmektedir (7,17,18). Guillain Barre sendromu tanısı alan hastanın ilk semptomu, viral enfeksiyonun başlamasından sonraki 5-10 gün içinde ortaya çıkmıştır. Bu hastada BOS'ta SARS-CoV-2 PCR testi negatif saptanmıştır (17). COVID-19 hastalarında ayrıca GBS varyantları olan Miller Fisher sendromu ve polinöritis cranialis de bildirilmiştir (19). Fasial sinir ve okülomotor sinir felci gibi izole kranial sinir tutulumları da COVID-19 hastalarında görülebilmektedir (20,21).

Kas-İskelet Sistemi ile ilişkili Bulgular

Kas-iskelet sistemi belirtileri arasında ise miyalji, miyozit ve rabdomiyoliz yer alır. Miyalji, COVID-19 hastalığının sık görülen semptomlarından biridir ve hastaların %26-%51'inde görülmüştür (18,22). İki hastada da rabdomiyoliz bildirilmiştir (23).

Çocuklarda Görülen Nörolojik Bulgular

Çocuklarda ve yenidoğanlarda nörolojik tutulumla ilgili yayınlar oldukça kısıtlıdır. Bunun nedeninin hastalığın çocuklarda daha az oranda görülmesi ve daha hafif seyirli olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çocuklar COVID-19'dan daha az etkilenmektedir (24). COVID-19 hastalarının yaklaşık % 2-5'i çocuktur (25). Çocukların çoğu hastalığı asemptomatik olarak geçirmekte, semptomatik olsa bile daha hafif atlatmaktadır. Ancak yetişkinlerde COVID-19 hastalığı genellikle daha şiddetli ve daha uzun bir seyir gösterir. Özellikle ağır hastalarda nörolojik semptomlar daha sık görülebilmektedir. Çocuk hastalarda yapılan gözlemsel bir çalışmada, hastalarda görülen tek nörolojik semptom baş ağrısı olarak belirtilmiş ve bu da hastaların % 3'ünde görülmüştür (26). COVID-19'lu 171 çocukla yapılan başka bir çalışmada nörolojik tutulum bildirilmemiştir (27). Son dönemde yayınlanan bir meta-analizde ise pediatrik COVID-19 hastalarında baş ağrısı, miyalji ve yorgunluk gibi nörolojik bulguların % 16.7 oranında görüldüğü saptanmıştır (28). Febril, afebril nöbet geçiren hastalar ve ensefalit olguları da yayınlarda bildirilmektedir (29,30). Tat ve koku kaybı ise çocuk hastalarda %6 oranında görülmüştür (31).

Son yayınlarda, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili çocuklarda multisistem inflamasyon sendromu (MIS-C) tanımlanmıştır. Bu sendrom, toksik şok sendromu ve atipik Kawasaki hastalığı ile

ortak özelliklere sahiptir. Asemptomatik veya hafif semptomatik COVID-19 hastalığından sonra görülen olası bir post-enfeksiyöz sendromdur. MIS-C'li çocuklar akut hipotansiyon, kardiyojenik şok ve çoklu organ yetmezliği geliştirir. Bu hastalarda baş ağrısı, bilinç bozukluğu, aseptik menenjit, ensefalit, nöbet, ataksi gibi nörolojik belirtiler bildirilmiştir. MIS-C'li çocuklarda nörolojik tutulum insidansı % 25-50 arasındadır (25,32).

Nörolojik Bulguların Gelişiminde Öngörülen Mekanizmalar

COVID-19 hastalarında görülen nörolojik bulguların gelişiminde öngörülen farklı mekanizmalar bulunmaktadır (33,34). İlk mekanizma, virüsün sinir sistemine invazyonudur. Virüs SSS'ye farklı yollardan girebilir. Virüs, iki olası mekanizma yoluyla kan beyin bariyerini aşabilir. Endotel hücreleri ACE2 reseptörünü eksprese eder ve virüs tarafından yüksek oranda enfekte olma riski taşırlar. Virüs, enfekte olmuş vasküler endotel hücreler aracılığıyla taşınabilir. Ayrıca virüs ile enfekte olan lenfositler de kan beyin bariyerini aşarak kandan SSS'ye geçebilir. Bu yollar dışında virüs SSS'ye ulaşmak için retrograd aksonal taşımayı da kullanabilir. Virüs, sinir uçlarına invaze olup, nöronal sinapslar boyunca yayılabilir ve SSS'ye ulaşabilir. Virüs, retrograd aksonal taşıma için olfaktör, respiratuar ve enterik sinir sistemi ağlarını kullanabilir (1). İkinci mekanizma, virüs tarafından tetiklenen artmış immün yanıtıdır. IL-6, IL-10 ve TNF dahil olmak üzere sitokin ve kemokin seviyeleri yükselir ve bu duruma "sitokin fırtınası" adı verilir. Bu hiperinflamatuvar durum çocuklarda ensefalopati, ensefalit, miyelit ve ayrıca multisistem inflamasyon sendromuna neden olabilir (1,4). Üçüncü mekanizma, sistemik hastalığın sonucudur. Akciğer hasarına bağlı hipoksi, beyin oksijenlenmesini bozabilir (34). Ayrıca çoklu organ yetmezliği beyin işlevini etkileyebilir. Virüs, vasküler endotel hücrelerine zarar verip ve trombotik yolları aktive edebilir. Artmış pıhtılaşma durumu ve vasküler endotel hasarı inme riskini artırabilir (14). Son mekanizma ise diğer viral enfeksiyonlardan sonra da görülebilen post-enfeksiyöz immün aracılı mekanizmadır (4).

SONUÇ

COVID-19 sinir sistemini etkileyebilir. Hekimler, hem erişkinlerde hem de çocuklarda görülen nörolojik tutulum konusunda dikkatli olmalıdır. Nörolojik bulguların erken tanınması, bu bulgularla başvuran hastalarda hızlı tanı konulmasını sağlayacaktır. Ayrıca hastalığın uzun vadeli etkileri de bilinmemektedir. Bu hastalığı geçiren hastaların uzun dönem nörolojik etkilenme açısından da takibi önemlidir. Ayrıca sinir sistemi tutulumu ile ilgili öngörülen patofizyolojik mekanizmaların detaylı araştırmaları aydınlatılması gerekir.

KAYNAKLAR

- 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;77:1018-27.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, ve ark. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:1-9.
- Pinna P, Grewal P, Hall JP, Tavarez T, Dafer RM, Garg R, ve ark. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the frontline. *J Neurol Sci* 2020;415:116969.
- Pezzini, A., Padovani, A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol* 2020;16:636-44.
- Xiong W, Mu J, Guo J, Lu L, Liu D, Luo J, ve ark. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology* 2020;95:e1479-e87.
- Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci* 2020;77:8-12.
- Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, ve ark. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol*. 2021;268:392-402.
- Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, ve ark. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J* 2020;55:2000547.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, ve ark. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;382:2268-70.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, ve ark. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94:55-8.
- Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a Clinical Manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020;88: 945-6.
- Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, Comellia A, Volonghi I, Gazzina S, ve ark. Steroid-responsive severe encephalopathy in Coronavirus disease 2019. *Ann Neurol* 2020;88:423-7.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Grith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020;292:E119-E120.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, ve ark. Neurological associations of COVID-19 *Lancet Neurol* 2020;19:767-83.
- Khatoun F, Prasad K, Kumar V. Neurological manifestations of COVID-19: available evidences and a new paradigm. *J Neurovirol* 2020;26:619-30.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, ve ark. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2251-61.
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, ve ark. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;382:2574-6.
- Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R, ve ark. Neurologic manifestations of COVID 19. *Crit Care* 2020;24: 421.
- Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas, ve ark. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020;95:e601-5.
- Lima MA, Silva MTT, Soares CN, Coutinho R, Oliveira HS, Afonso L, ve ark. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19 *J Neurovirol* 2020;26:941-4.

21. Wei H, Yin H, Huang M, Guo Z. The 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of oculomotor nerve palsy: a case study. *J Neurol* 2020;267:1550-3.
22. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, ve ark. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci* 2020;414: 116884.
23. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 6:1618-20.
24. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:355-68.
25. Stafstrom CE, Jantzie LL. COVID-19: Neurological Considerations in Neonates and Children. *Children (Basel)* 2020;7: 133.
26. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:689-96.
27. X Lu, L Zhang, H Du, Zhang J, Li Y, Qu J, ve ark, Chinese pediatric novel coronavirus study, SARS-CoV-2 infection in children, *N Engl J Med* 2020;382:1663-5.
28. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr* 2020;fmaa070.
29. McAbee GN, Brosgol Y, Pavlakis S, Agha Rabia, Gaffoor. Encephalitis associated with COVID-19 infection in an 11-year-old child. *Pediatr Neurol* 2020;109:94.
30. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, ve ark. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000600.
31. Cura Yayla BC, Özsürekcü Y, Aykaç K, Derin Oygur P, Laçinel Gürlevik S, İlbay S, ve ark. Characteristics and Management of Children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J* 2020;37:341-7.
32. Chen TH. Neurological involvement associated with COVID-19 infection in children. *J Neurol Sci* 2020;418:117096.
33. Serdaroğlu E, Serdaroğlu A. COVID-19 and neurologic manifestations. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2020;40:269-71.
34. Wenting A, Gruters A, van Os Y, Verstraeten S, Valentijn S, Ponds R, ve ark. COVID-19 Neurological Manifestations and Underlying Mechanisms: A Scoping Review. *Front Psychiatry* 2020;11:860.