



Camelia C. DIACONU✉

International Secretary General of the Balkan Medical Union
President of the Romanian National Section

Secrétaire Général International de l'Union Médicale Balkanique
Présidente de la Section Nationale Roumaine

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF COVID-19: ANOTHER BATTLE

COVID-19 is one of the most severe crises of the last decades, with unprecedented and unpredictable losses. COVID-19 is mainly a disease with respiratory symptoms, but cardiovascular and neurological complications are more and more reported and should not be ignored. Some patients with COVID-19 experience delirium during hospitalization, with confusion, agitation and disorientation. The neurological complications are insufficiently known and they may alter the prognosis of these patients. The researchers struggle to understand why these neurological signs appear, who is at higher risk and how they should be managed. Two hypotheses have been advanced: the first one is related to the direct viral invasion and infection of the brain and the second one to an overstimulation of the immune system. The appropriate treatment of the neurological signs depends on the correct knowledge and understanding of the pathophysiological mechanisms.

In the first systematic nationwide UK surveillance study of the acute neurological complications of COVID-19, performed by Varatharaj et al, published in June 2020 in *Lancet Psychiatry*, 125 patients with COVID-19 with neurological or psychiatric complications have been evaluated. 62% of these patients developed ischemic or hemorrhagic strokes, and 31% presented confusion, unconsciousness, psychosis, or

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DU COVID-19: UNE AUTRE BATAILLE

Le COVID-19 est l'une des crises les plus graves des dernières décennies, avec des pertes sans précédent et imprévisibles. Le COVID-19 est principalement une maladie avec des symptômes respiratoires, mais les complications cardiovasculaires et neurologiques sont de plus en plus rapportées et ne doivent pas être ignorées. Certains patients atteints de COVID-19 souffrent de délire pendant l'hospitalisation, avec confusion, agitation et désorientation. Les complications neurologiques sont insuffisamment connues et peuvent altérer le pronostic de ces patients. Les chercheurs ont du mal à comprendre pourquoi ces signes neurologiques apparaissent, qui est le plus à risque et comment les gérer. Deux hypothèses ont été avancées : la première est liée à l'invasion virale directe et à l'infection du cerveau et la seconde à une surstimulation du système immunitaire. Le traitement approprié des signes neurologiques dépend de la bonne connaissance et de la compréhension des mécanismes physiopathologiques.

Dans la première étude de surveillance systématique à l'échelle nationale au Royaume-Uni des complications neurologiques aiguës du COVID-19, réalisée par Varatharaj et al, publiée en juin 2020 dans *Lancet Psychiatry*, 125 patients atteints de COVID-19 présentant des complications neurologiques ou psychiatriques ont été évalués. 62% de ces patients ont développé des

other signs of encephalitis¹. Not all the patients who developed neurological signs had severe forms of the disease. Another study on 43 patients with neurological complications from COVID-19 has found that the most severe neurological complications appeared in patients with mild respiratory symptoms, resembling that the brain pathology is the main disease². The neurological complications include stroke, encephalitis, peripheral nerve damage (typical of Guillain-Barré syndrome), anxiety disorder, post-traumatic stress disorder².

A Chinese study performed in Wuhan on 214 patients with COVID-19 has found that 36.4% of them developed neurological complications, more significant in patients with severe disease³. 24.8% of the patients presented central nervous system manifestations and 8.9% of them peripheral nervous system clinical signs³. A study conducted in France identified neurological complications in 84% of patients admitted to the intensive care unit with acute respiratory failure secondly to COVID-19⁴. These neurological manifestations consisted in headache, dizziness, impaired consciousness, acute cerebrovascular disease, encephalopathy, delirium, skeletal muscle injury, ataxia, and seizures^{3,4}.

Loss of smell and taste, as early symptoms of COVID-19, have been evaluated by many studies. These symptoms may appear also in otherwise asymptomatic patients infected with SARS-CoV-2. A study performed in four European countries on 417 patients with COVID-19 has found that more than 85% have loss of smell and taste⁵. The pathophysiological mechanism is not yet completely understood, the main hypotheses being related to the nasal tract inflammation or alterations of the sensory neurons from the olfactory bulb.

The pathophysiological mechanisms of neurological complications have been investigated. In a preprint publication, an electron microscopy study has shown that SARS-CoV-2 can infect neurons, leading to neuronal destruction⁶. The virus levels in the brain were low, not consistently detectable, and clustered around the blood vessels⁶.

SARS-CoV-2 is hard to detect in the brain, compared with other organs. Tests like real time-polymerase chain reaction (RT-PCR) often fail to detect the virus in the brain⁷, possibly because the ACE2 receptor, that the virus uses to entry, is not expressed enough in brain cells⁷. This is the reason why many researchers consider that the most probable explanation of neurological complications in patients with COVID-19 is the immunologic response of the human body to the coronavirus infection⁷. Other hypothesis that should not be ignored is related to the medications used for the treatment of COVID-19:

accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques et 31% ont présenté une confusion, une perte de conscience, une psychose ou d'autres signes d'encéphalite¹. Tous les patients qui ont développé des signes neurologiques n'avaient pas des formes sévères de la maladie. Une autre étude sur 43 patients présentant des complications neurologiques du COVID-19 a révélé que les complications neurologiques les plus graves apparaissaient chez des patients présentant des symptômes respiratoires légers, ressemblant à une pathologie cérébrale comme la maladie principale². Les complications neurologiques comprennent les accidents vasculaires cérébraux, l'encéphalite, les lésions nerveuses périphériques (trait caractéristique du syndrome de Guillain-Barré), les troubles anxieux, les troubles de stress post-traumatique².

Une étude chinoise réalisée à Wuhan sur 214 patients atteints de COVID-19 a révélé que 36,4% d'entre eux développaient des complications neurologiques, plus importantes chez les patients atteints d'une maladie grave³. 24,8% des patients présentaient des manifestations du système nerveux central et 8,9% des signes cliniques du système nerveux périphérique³. Une étude menée en France a identifié des complications neurologiques chez 84% des patients admis en unité de soins intensifs avec une insuffisance respiratoire aiguë après le COVID-19⁴. Ces manifestations neurologiques comprenaient des maux de tête, des étourdissements, une altération de la conscience, une maladie cérébro-vasculaire aiguë, une encéphalopathie, un délire, une lésion des muscles squelettiques, une ataxie et des convulsions^{3,4}.

La perte d'odorat et de goût, en tant que premiers symptômes du COVID-19, a été évaluée par de nombreuses études. Ces symptômes peuvent également apparaître chez des patients autrement asymptomatiques infectés par le SRAS-CoV-2. Une étude réalisée dans quatre pays européens sur 417 patients atteints de COVID-19 a révélé que plus de 85% présentaient une perte d'odorat et de goût⁵. Le mécanisme physiopathologique n'est pas encore complètement élucidé, les principales hypothèses étant liées à l'inflammation des voies nasales ou aux altérations des neurones sensoriels du bulbe olfactif.

Les mécanismes physiopathologiques des complications neurologiques ont été étudiés. Dans une publication pré-imprimée, une étude de microscopie électronique a montré que le SRAS-CoV-2 peut infecter les neurones, entraînant une destruction neuronale⁶. Les niveaux de virus dans le cerveau étaient faibles, non systématiquement détectables et regroupés autour des vaisseaux sanguins⁶.

Le SRAS-CoV-2 est difficile à détecter dans le cerveau, par rapport à d'autres organes. Des tests comme la réaction en chaîne par polymérase en temps

tocilizumab and chloroquine may frequently induce headache as a side effect. Also, case reports about multifocal cerebral thrombotic microangiopathy and demyelinating disorders associated to tocilizumab treatment have been published^{8,9}. Seizures, peripheral neuropathy, dizziness, paresthesia and hypoesthesia may be side effects of chloroquine and hydroxychloroquine¹⁰. Hypoxia may further impair the neurological functions.

The long-term neurological consequences of COVID-19 are uncertain and most probably will be revealed in the years to come.

réel (RT-PCR) ne parviennent souvent pas à détecter le virus dans le cerveau⁷, peut-être à cause du fait que le récepteur ACE2, que le virus utilise pour entrer, n'est pas suffisamment exprimé dans les cellules cérébrales⁷. C'est la raison pour laquelle de nombreux chercheurs considèrent que l'explication la plus probable des complications neurologiques chez les patients atteints de COVID-19 est la réponse immunologique du corps humain à l'infection au coronavirus⁷. Une autre hypothèse à ne pas ignorer est liée aux médicaments utilisés pour le traitement du COVID-19: le tocilizumab et la chloroquine peuvent fréquemment induire des maux de tête comme effet secondaire. En outre, des rapports de cas sur la microangiopathie thrombotique cérébrale multifocale et les troubles démyélinisants associés au traitement par tocilizumab ont été publiés^{8,9}. Les convulsions, la neuropathie périphérique, les étourdissements, la paresthésie et l'hypoesthésie peuvent être des effets secondaires de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine¹⁰. L'hypoxie peut altérer davantage les fonctions neurologiques.

Les conséquences neurologiques à long terme du COVID-19 sont incertaines et seront très probablement révélées dans les années à venir.

“No conflict of interest”

REFERENCES

1. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:875-82.
2. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020; 143(10):3104-3120.
3. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-690.
4. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382: 2268-2270.
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. 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: 2251-2261.
6. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. 2020. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20099960>
7. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91:846-848.
8. Jewell P, Ansorge O, Kuker W, et al. Tocilizumab-associated multifocal cerebral thrombotic microangiopathy. *Neurol Clin Pract* 2016; 6: e24-e26.
9. Comabella M. Tocilizumab and multiple sclerosis: a causal relationship? Clinical Commentary on the case report entitled MS arising during Tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Mult Scler* 2016; 22: 257-258.
10. Gevers S, Kwa MSG, Wijnans E, et al. Safety considerations for chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1276-1277.